

ZUR FRAGE DER WIRKSAMKEIT
VON PYRIDINOLCARBAMAT
BEI OBLITERIERENDER ARTERIOSKLEROSE

Rosemarie Zollner

1972

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. W. Seitz

Angiologische Abteilung: Professor Dr. med. H. Hess

Zur Frage der Wirksamkeit von Pyridinolcarbamat bei
obliterierender Arteriosklerose

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
gesamten Medizin
verfaßt
und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Rosemarie Zollner
aus
München

München 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München:

Referent:	Prof.Dr.med.H. H e r s s
Coreferent:	Prof.Dr.med.W. S e i t z
Dekan:	Prof.Dr.med.W. S p a n n

Tag der mündl.

Prüfung: 4. Juli 1972



Inhaltsverzeichnis

	Seite:
A Einleitung	1 - 6
Aus der Literatur zu Anginin	7 - 13
Erste eigene Untersuchung	14 - 15
B Material und Methode der Untersuchungen an 16 Gefäßkranken	16 - 23
I. Plättchenagglutinationstest	16 - 17
II. Plättchenadhäsionstest	17 - 18
III. Viskositätsmessung	19 - 20
IV. Oscillographie	21 - 22
V. Gehstest	22 - 23
C Ergebnisse der Untersuchungen	24 - 53
I. Beschreibung des Krankengutes	24 - 42
Zusammenstellung der Risikofaktoren	43
" " Zeitdauer der Erkrankung	44
II. Ergebnisse des PAT	45
III. Ergebnisse des PAI u. Standardabweichungen (Tab.)	46-47
IV. Ergebnisse der Viskositätsmessung u. Standard- abweichungen (Tab.)	48 - 49
V. Ergebnisse des Gehstests u. Standardabw. (Tab.)	50 - 51
VI. Ergebnisse der Oszillografie	52 - 53
D Diskussion der Ergebnisse	54 - 75
I. des PAT	54 - 59
II. des PAI	60 - 61
III. der Viskositätsbestimmung	62 - 66
IV. der Oszillografie	67 - 69
V. des Gehstests	70 - 71
VI. Diskussion unserer klinischen und angiografi- schen Befunde und Vergleich mit Berichten frü- herer Untersucher	72 - 75
E Zusammenfassung	76 - 77
F Literaturverzeichnis	78 - 85

Einleitung

Nach wie vor ist die Morbiditätshäufigkeit der obliterierenden Gefäßerkrankungen im Zunehmen begriffen. Infolge steigender Lebenserwartung hat dieses Krankheitsbild, mit dem sich in irgendeiner Form fast alle Fachgebiete der Medizin auseinanderzusetzen haben, an Bedeutung gewonnen.

Unter die Bezeichnung "arterielle Verschlusskrankheiten" fallen sowohl die Endangitis Obliterans (Winiwarter Buerger), die bei überwiegend jüngeren Männern vorkommenden Gefäßwandveränderungen entzündlicher Genese, als auch die Arteriosklerose, wie die degenerativen Gefäßwandprozesse bei älteren Personen bezeichnet werden. Beide Krankheitsbilder, die weder klinisch noch patho-physiologisch und -morphologisch kaum voneinander abgrenzbar (5) sind, können in gleicher Weise zu Stenosierungen und Obliterationen in jeder Arterie führen und damit Durchblutungsstörungen in allen Organen hervorrufen. (Hess: 27). Selten liegt ein isolierter Befall einer Arterie vor; denn es handelt sich bei den organischen Gefäßwandveränderungen um eine Systemerkrankung mit der Neigung zum Fortschreiten, d. h. zum Entstehen neuer Stenosierungen und Obliterationen an verschiedenen Stellen des arteriellen Systems. So sind nach Mittelmeier (44) in den meisten Fällen bei einer in einem bestimmten Gefäßgebiet diagnostizierten manifesten arteriellen Durchblutungsstörung auch mit Gefäßveränderungen in anderen Provinzen zu rechnen.

Bevorzugte Lokalisation bzw. oft beteiligt sind bei dieser Systemerkrankung die großen und mittleren Arterien im Beckenbereich und der unteren Extremitäten. In der vorliegenden Arbeit soll es sich auch ausschließlich um diese Gefäßverschlüsse in dem eben erwähnten Bereich handeln.

In Überwiegendem Maße ist das organische Gefäßleiden von einem sich über Jahre erstreckenden, langsam fortschreitenden Verlauf gekennzeichnet bis durch einen thrombotischen Verschuß das entscheidende Ereignis eintritt. Demzufolge ist auch die Symptomatik zunächst gering, wenn überhaupt vorhanden; manchmal wird ein Ziehen

in den Beinen bei längerem Sitzen in der gleichen Stellung, Kriebeln, Ameisenlaufen, evtl. noch raschere Ermüdbarkeit in den Beinen angegeben. Erst wenn erhebliche Stenosen oder Obliterationen in der arteriellen Strombahn des betreffenden Beines vorliegen, kommt es zu den klassischen Symptomen des intermittierenden Hinkens und der Durchblutungsnot in den Akren. (Hess: 25)

Begünstigend kommt bei der in der Mehrzahl langsam sich entwickelnden Lumeneinengungen einer großen Arterie hinzu, daß sich parallel zu diesem Prozeß ein Kollateralkreislauf ausbildet, der dann schließlich beim vollständigen Verschluß des Hauptgefäßes vielfach schon so leistungsfähig ist, daß die endgültige Obliteration keine akuten Erscheinungen mehr macht, sondern erst bei Belastungen zu Schmerzen führt. So sind auch nach Hess (29) 80 % aller Patienten mit Verschlüssen in Beinarterien im Ruhezustand voll kompensiert, d. h. der Ruheblutstrom ist genauso groß wie bei Gefäßgesunden. Selbst nach Muskeltätigkeit reagiert derjenige mit Obliterationen von Extremitätenarterien genauso wie der Gefäßgesunde mit einer Steigerung des lokalen Blutstromes; der Unterschied besteht allerdings darin, daß der Gesunde durch vollständige Tonusverminderung der Widerstandsgefäße den Blutstrom auf das 10- bis 20-fache der Ruhedurchblutung steigern kann, während der Kranke immer nur geringere Werte erreicht, da eine weitere Reduzierung des Strömungswiderstandes in der Peripherie nicht mehr möglich ist (Hess: 28).

Trotz eifriger Bemühungen um eine pathogenetische Aufklärung der Durchblutungsstörungen, um 1. die erkannten Ursachen auszuschalten und 2. eine gutbegründete, wirksame Therapie zu betreiben, hat man bis heute keinen sicheren Einblick in die Ätiologie dieser Erkrankung gewinnen können (Schoop: 53). Angiopathien entstehen im allgemeinen durch ein Zusammentreffen mehrerer Ursachen, deren Bedeutung sich im einzelnen schwer abschätzen läßt. Im Vordergrund stehen endogene Faktoren, die allerdings noch nicht alle bekannt sind. Exogene Faktoren führen nach Ratschow (50) nur dann zu einer Angiopathia obliterans, wenn eine Dispositionsbereitschaft des Gefäßsystems gegeben ist. Von den Noxen, die für die Entstehung der arteriellen Verschlußkrankheiten, besonders der Extremitätenarterien, von Bedeutung sind, ist an erster Stelle das Zigaretten-

rauchen zu nennen. Der ursächliche Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und Angiopathie ist schon lange bekannt und durch viele statistischen Untersuchungen so gut wie bewiesen (53).

Der manifeste Diabetes führt mit zunehmender Krankheitsdauer (mehr als 10 Jahre) bei Personen über 50 Jahren so gut wie immer zur stenosierenden Form der Arteriosklerose (53).

Störungen im Lipoidstoffwechsel, gekennzeichnet durch eine Erhöhung des Cholesterinspiegels oder Zunahme der gesättigten Fettsäuren gegenüber den ungesättigten im Blut, aber auch ein erhöhter Harnsäurespiegel, ein arterieller Hochdruck, scheinen als begünstigende Faktoren bei der Entstehung der Arteriosklerose eine entscheidende Rolle zu spielen.

Meistens dürften mehrere Noxen beteiligt sein. Als eine besonders ungünstige Kombination hat sich das Zusammentreffen von starkem Nikotingenuß mit einer diabetischen Anlage herausgestellt (Schoop:53).

Mit dem Ausfindigmachen dieser oder jener pathogenetischer Faktoren und dem Beseitigen der schädlichen Einflüsse durch diätetische oder medikamentöse Maßnahmen ist eine erste Möglichkeit gegeben, dem Fortschreiten der Krankheit mit einiger Wahrscheinlichkeit zu begegnen. So ist vielfach beobachtet worden, daß die Angiopathie tatsächlich weniger rasch fortschreitet bzw. zum Stillstand kommen kann, wenn die Inhalation von Tabakrauch völlig vermieden wird oder wenn ein bestehender Diabetes mellitus gut eingestellt oder etwaige pathologische Veränderungen der Blutfette normalisiert werden (53).

Mit der Beseitigung der erkannten schädigenden Einwirkungen auf das Gefäßsystem sind die Möglichkeiten einer "kausalen" Therapie erschöpft. Alle weiteren in großer Zahl angegebenen Methoden zur Behandlung arterieller Durchblutungsstörungen sind symptomatischer Natur, deren Ziel es ist, bestehende Strombahnhindernisse entweder zu vermindern oder zu beseitigen und der Neuentstehung weiterer Hindernisse vorzubeugen.

Die erste therapeutische Frage bei einem chronischen Arterienverschluß wird nach wie vor diejenige sein, ob es der Allgemein-

zustand des Patienten und die Lokalisation des Verschlusses zu lassen, operative Maßnahmen zu ergreifen. Bei weitlumigen Arterien bietet nämlich der chirurgische Eingriff beste Erfolgsaussichten (Hess: 28). Die Thrombendarteriektomie ist nach Becker (6) das Verfahren der Wahl bei kurzstreckigen, gut zugänglichen Obliterationen und Stenosen. Sind die arteriellen Verschlüsse zu ausgedehnt, verkalkt oder nur schwer zugänglich, ist die Überbrückung durch ein Gefäßtransplantat (Bypass) entweder mit Hilfe einer körpereigenen Vene oder einer Kunststoffprothese möglich (Becker:5,6)

Die seit vielen Jahren angewandte lumbale Sympathektomie, die stets nur die Hautdurchblutung günstig beeinflusst, ist nach Hess (34) nur bei peripher am Unterschenkel oder Fuß liegenden Strombahnhindernissen bei gleichzeitiger guter Durchgängigkeit der Arterienabschnitte proximal davon indiziert.

Eine Gefäßoperation ist nur bei wenigen Kranken durchführbar, deshalb bleibt in den meisten Fällen lediglich die Möglichkeit einer konservativen Behandlung.

Als wirksamste und einfachste Maßnahme zur Verbesserung der Durchblutung in mangelndurchbluteten Gebieten hat sich ein systematisches aktives Training der unteren Extremitäten in Form von Gehen, Rollübungen nach Ratschow, Schwimmen, Radfahren erwiesen; denn ein erhöhter Blutstrom durch die Kollateralen, mit dem diese nachgewiesenermaßen bei Obliterationen in der Hauptstrombahn antworten, ist der physiologische Reiz zur funktionellen und strukturellen Dilatation dieser Gefäße und folglich zur Ausbildung eines funktionsfähigen Ersatzkreislaufes (29). Aus dieser Erkenntnis der Erweiterungsfähigkeit und dem Inkrafttreten von Kollateralgefäßen und der Vorstellung, dieser Entwicklung nachhelfen zu können, sind eine Vielzahl vasodilatierender Substanzen empfohlen worden. Für eine gezielte Gefäßerweiterung kommt ohnehin nur eine i.a.-Applikation eines Vasodilatans in Frage, weil bei einer Allgemeinmedikation, wenn überhaupt wirksam, durch Gefäßtonusverringerung infolge Blutdruckabfalls und Herzminutenvolumensenkung eher ein kreislaufungünstiger Effekt erzielt wird: der Blutstrom wird in der kranken Extremität vermindert zugunsten einer Luxurdurchblutung in gesunden Gefäßbezirken (Hess: 24, 28). Hess konnte anhand eines

großen Untersuchungskollektives nachweisen, daß selbst bei i.a.-Anwendung die Wirkung der Vasodilantien zum großen Teil nur während der Injektion anhält (Hess: 25). Am besten habe sich ATP (Adenosintriphosphorsäure) in einer Dosis von 1 mg/Minute mit dem Effekt einer maximalen lokalen Blutstromsteigerung für die Dauer der Infusion bewährt. Ein Erfolg auf Zeit ist allerdings nur nach wiederholter Applikation und in dem dadurch bedingten, sich rascher entwickelnden Kollateralkreislauf zu sehen (Hess: 34).

Zur Beseitigung eines durch Blutgerinnsel verursachten Strombahnhindernisses sind uns neben den oben angegebenen chirurgischen Verfahren auch Möglichkeiten einer medikamentösen Thrombolyse mit Humanfibrinolyisin bzw. Streptokinase und Urokinase, durch die das körpereigene fibrinolytische System aktiviert und so eine Thrombolyse induziert wird, gegeben (Hess: 32). Der Indikationsbereich dieser Therapieform ist nicht umfassend, weil 1. bereits organisierte Thromben der Lyse nicht mehr zugänglich sind und 2. eine Reihe strenger Kontraindikationen (Tilsner: 70) bestehen.

Obwohl Schoop und Mitarb. (54,55) den Indikationsbereich durch ihre mit einer Streptokinase-Infusion induzierten Lyse-Erfolge auch bei chronischen Arterienstenosen zu erweitern scheinen, wird die Erfolgsquote auf der anderen Seite wieder eingeschränkt durch die wiederholten Beobachtungen eines totalen Verschlusses bei Gefäßen vom Kaliber der Arteria femoralis nach oder während der Streptokinase-Behandlung (57,56,32). Es wird angenommen, daß die bekannte Hyperkoagulabilität während und am Ende der Streptokinase-Infusion im arteriellen System auf bereits geschädigter Wand die Entstehung oder Vergrößerung von Thromben auslösen kann (Schoop: 56). Der fibrinolytischen muß deshalb immer eine anti-koagulatorische Therapie folgen, um einmal eine sofort einsetzende Retrombosierung zu vermeiden, zum anderen der allgemeinen Thrombose-Neigung und dem dadurch bedingten Fortschreiten des organischen Gefäßprozesses mit einiger Wahrscheinlichkeit Einhalt zu gebieten (Hess: 32).

Somit wäre die letzte Therapiemöglichkeit angeschnitten, die der Antikoagulantien, die sich als Prophylaxe von Rezidivverschlüssen ausgezeichnet bewährt hat. Von den Kontraindikationen abgesehen,

die eine solche Dauertherapie unmöglich machen bzw. zum Abbrechen der Behandlung zwingen, haften ihr die Mängel an, daß sie über das ganze Leben lang eingehalten und zur richtigen Dosierung der Präparate eine regelmäßige Überwachung der Prothrombinzeit, die auf 20 bis 30 % der Norm zu halten ist, durchgeführt werden muß. Und schließlich wirken die allgemein applikablen Antikoagulantien vom Dicumaroltyp mit ihrem Vitamin-K₁-Antagonismus nur auf die Gerinnungs- und nicht auf die Abscheidungsthromben. Letztere würden in ihrer Entstehung gehemmt durch Heparin mit seinem Antithrombin-Mechanismus, das allerdings für eine Langzeittherapie schlecht geeignet ist (Hess: 32).

So sind auch dieser prophylaktischen Therapieart trotz vielfacher Erfolge ihre Grenzen gesetzt.

Trotz der vielen Bemühungen um eine wirksame Therapie dieser schleichenden und heimtückischen Krankheit müssen heute in den zivilisierten Ländern rund ein Drittel der Menschen vorzeitig daran sterben (Hess: 27). Einerseits sind nämlich bei einem Großteil der Gefäßkranken die angegebenen Maßnahmen ineffektlos, andererseits bleibt eine nicht unerhebliche Anzahl von Patienten übrig, die mit keinen der Maßnahmen erfaßt werden können.

Für die vielen vom Leid einer organischen Durchblutungsnot Betroffenen, die sich für den Rest ihres Lebens in dieses unentrinnbare Schicksal ergeben müssen, mag es wie ein Rettungsanker sein, an den sie sich verständlicherweise klammern, wenn in der Laienpresse ein neues Mittel angepriesen wird als das "erste antiatherosklerotische Medikament in der Geschichte der Medizin" mit dem Nachsatz, daß nun die Therapie der Arteriosklerose Wirklichkeit geworden sei. Das neue Medikament mit dem Namen "Anginin" soll 1962 von Prof. Takio Shimamoto in Japan hergestellt und seitdem dort mit Erfolg bei der Behandlung von obliterierenden Gefäßkrankheiten verwandt worden sein.

Aus der Literatur zu Anginin

Bei seinen zahlreichen experimentiellen Untersuchungen legte Shimamoto das Augenmerk in erster Linie auf die bekanntlich 1. Phase der Arteriosklerose-Entstehung, dem in der Arterienwand auftretenden "initialen fettfreien Ödem" der deutschen Schule, das ihn, wie er selbst bekannte, schon immer sehr beeindruckt hat (61,58).

Er begab sich auf die Suche nach dem Entstehungsmechanismus dieser 1. Entwicklungsstufe, um bereits an dieser Stelle mit einer Therapie einsetzen und alle weiteren Entwicklungsstufen hemmend beeinflussen zu können. Als wichtigste Entdeckung seiner elektronenmikroskopischen Untersuchungen zur Aufklärung der Genese und dem Fortschreiten atheromatöser Läsionen bezeichnet Shimamoto die Existenz

1. eines gut entwickelten Vakuolensystems mit Ausstülpungen (Mikrovilli) in der Endothelschicht der Arterien und der vasa vasorum,
2. porenhaltiger Kapillaren in den vasa vasorum, die eindeutig zahlreicher vorhanden sind bei arteriosklerotischen Läsionen.

Beide Erscheinungen bezeichnet Shimamoto als gut ausgebildetes Transportsystem für große Partikel aus dem Blutstrom in die Gefäßwände über die Endothelschicht (63,58).

Stets dieselben akuten ödematösen Veränderungen in der Arterienwand zusammen mit den Erscheinungen der Thrombozyten- und Leukozyten-Adhäsion an den gefäßauskleidenden Endothelien, Abnahme von Gerinnungszeit und Plättchenzahl waren zu beobachten nach einmaliger i.v.-Injektion von Katecholaminen, Bradykinin, Serotonin, Histamin, Angiotensin, hochmolekularer Substanzen wie Glykogen, Dextran, Bakterientoxin, aber auch nach oraler Applikation von Cholesterin und tierischen oder gesättigten Fettsäuren ebenso wie nach Zigaretteninhalation oder nach einer mechanischen schmerzhaften Reizsetzung. Als Ausdruck dieser ödematösen Reaktion sah Shimamoto im einzelnen an den dem Menschen am ähnlichsten erkannten Kaninchenarterienwänden ödematöse Schwellung der Endothelien

mit anhaftenden Leukozyten und Plättchen, vor allem aber ödematöse Durchtränkung der subendothelialen Räume und Erweiterung der endothelialen Zwischenräume. Eine Erklärung für die "ödematöse arterielle Reaktion" sieht Shimamoto in seinen elektronenmikroskopischen Untersuchungen, denen zufolge die Infiltration und Stagnation seröser Flüssigkeiten in der Arterienwand bedingt ist,

1. durch eine mögliche Exsudation nicht nur aus dem Arterienlumen, sondern auch aus dem der vasa vasorum, die bis zur innersten Muskelschicht direkt bis unter die lamina elastica interna reichen sollen;
2. durch eine Abflußstörung in den venösen vasa vasorum oder in den Lymphspalten (64, 63).

Diese Beobachtung brachten Shimamoto und al. zu der Folgerung, daß nur ein Mittel, das diese beiden initialen Mechanismen zu hemmen vermag, in der Lage sei, eine ödematöse arterielle Reaktion und damit die 1. Phase der Arteriosklerose und schließlich die Arteriosklerose schlechthin zu verhüten (63, 58, 61). So wurden Hunderte von Verbindungen geprüft, die diesen Forderungen gerecht zu werden schienen. Als bemerkenswertes Forschungsergebnis stellt Shimamoto die Tatsache heraus, daß die gefundenen Substanzen zur Verhütung der ödematösen arteriellen Reaktion in zwei Kategorien eingeteilt werden können:

1. in solche, die dem von Bradykinin ausgelösten Kapillardurchlässigkeitserhöhungs- und Venenkonstriktions-Effekt entgegenwirken;
2. in solche, die die Enzyme zur Bildung von Kininen (Bradykinin) inaktivieren.

Zu den 1. zählen die Substanzen wie Östradiol, Pyridinolcarbamate, Nialamid, Cyproheptadin, Aminopyrin, Acetylsalicylsäure.

Zu den 2. werden Trasylol, Soja-Bohnen-Trypsin-Hemmer und entzündungshemmende Steroide gerechnet.

Umfangreiche Versuche wurden mit Kaninchen angestellt, die auf Grund diätetischer Maßnahmen auf einen hohen Blut-Cholesterin-Spiegel gehalten wurden und gleichzeitig mit den verschiedenen oben angegebenen Substanzen unter Beachtung der jeweiligen Wir-

ungsdosis gefüttert wurden. Bei Pyridinalcarbamat stellte sich heraus, daß es den günstigsten Effekt bei relativ niedriger Dosis und keinerlei Toxizität erbrachte. Blut- und Gefäßwandanalysen ergaben bei den mit Pyridinolcarbamat behandelten Tieren keine Erhöhung des Blut-Cholesterin-Spiegels, wohl aber eine Hemmung der Cholesterin-Ablagerung in der Aortenwand. Während bei den mit einem Placebo gefütterten Tieren die histologische Untersuchung typische atheromatöse Veränderungen mit Schaumzellen, fettiger Degeneration und zentraler Nekrose ergab, zeigten die mit Pyridinolcarbamat gefütterten Tiere eine ausgesprochene Regenerationstendenz mit dem Auftreten glatter Muskel- und elastischer Fasern in den Atheromen und keine Atrophie oder Nekrose. Diese Erscheinungen bezeichnet Shimamoto als die vorbeugende Wirkung von Pyridinolcarbamat (62, 63, 58).

Weitere Versuche stellte er mit 15 Wochen lang mit Cholesterin gefütterten Kaninchen an, denen auf Grund histologischer Analysen auf diese Weise eine experimentielle Arteriosklerose gesetzt wurde, um auch die sanierende Wirkung von Pyridinolcarbamat zu demonstrieren (63). Tatsächlich ergab sich auch im Doppelblindversuch im Vergleich zu den Placebo-Tieren bei den Pyridinolcarbamat-Kaninchen wesentlich rascher in der Aortenwand ein Abbau des Cholesteringehaltes, Absorption und Ersatz atheromatöser Massen durch regenerierte glatte Muskelfasern, elastische und kollagene Fasern. Diese Veränderungen waren stets begleitet von einer gesteigerten Aktivität einiger glukolytischer Fermente (Phosphorylase, Glukosephosphat-dehydrogenase und Laktatdehydrogenase) (64, 63).

Von diesen erfolgreichen tierexperimentiellen Ergebnissen ausgehend, wurden Shimamoto und al. ermutigt, die antiatherosklerotische Wirkung Pyridinolcarbamats auch bei arteriosklerosekranken Menschen zu testen (58, 61).

Klinische Studien erfolgten seit 1965 zuerst in jener Universitätsklinik, in der Shimamoto tätig ist, nachdem er und seine Mitarbeiter die pharmakologischen und toxikologischen Studien abgeschlossen hatten. Wie Shimamoto selbst berichtet (61), konnten bei all den möglichen Lokalisationen von zum Teil schon jahrelang zurückliegenden degenerativen oder entzündlichen Gefäßwandprozessen, die

auf ihre Ansprechbarkeit auf eine Anginin-Therapie geprüft wurden, gute Ergebnisse mit einer 50- bis 80-%-igen Erfolgsquote erzielt werden.

Es seien aber in dieser Arbeit nur die von Shimamoto und al. und die von anderen vor allem japanischen Kliniken berichteten Resultate bezüglich der Beinverschlüsse erwähnt.

Die ersten Doppelblindversuche zeigten bereits einen signifikanten Unterschied in der klinischen Besserung der Patienten, die 2 bis 12 Monate lang mit Pyridinolcarbamat behandelt wurden, gegenüber der Kontrollgruppe, die mit einem der bisher üblichen Nikotinsäurepräparate über dieselbe Zeitspanne behandelt wurde. In der Pyridinolcarbamat-Gruppe waren 75 %, in der Kontrollgruppe 45 % Verbesserungen zu verzeichnen (61, 60). Zu ähnlichen Resultaten kam man nach Shimamotos eigenen Worten an 27 verschiedenen japanischen Universitätskliniken (61).

Im einzelnen werden Erfolge berichtet bei Patienten, deren Gefäßleiden schon jahrelang dauerte und die bereits eine Reihe der verschiedensten therapeutischen Maßnahmen hinter sich hatten und deren Arterienverschlüsse zum Teil schon bedrohliche Ausmaße angenommen hatten.

Nur 4 erfolgreiche Fälle sollen von den Berichten herausgegriffen und kurz dokumentiert werden:

1. Da soll z. B. bei einem 48-jährigen Patienten (58) mit arteriosklerotischen Verschlüssen der rechten arteria femoralis, der seit 3 Jahren an Schmerz und Ulceration an 3 Zehen seines rechten Fußes litt, deswegen vor 2 1/2 Jahren ohne Erfolg rechts lumbalsympathektomiert wurde, bereits nach 2-wöchiger (täglich 1500 mg) Anginin-Therapie Rückgang von Schmerz, Schwellung, Cyanose und Besserung der Geschwüre bemerkt worden sein. Nach 1-monatiger Anginin-Behandlung seien die Ulcera völlig abgeheilt (58).
2. Bei einem 33-jährigen Patienten mit intermittierendem Hinken, Cyanose und Ruheschmerzen im rechten Fuß blieb eine angiographisch gesicherte, nicht durchgängige rechte arteria poplitea 2 Jahre lang resistent gegenüber allen angewandten Behandlungsmethoden. Vor einem vorgesehenen chirurgischen Eingriff bewahrte

ihn die rechtzeitig eingesetzte Anginin-Therapie. Nach 10 Tagen mit 1000 mg/die Pyridinolcarbamat besserten sich Claudication time, Cyanose und Schmerzen. Am 26. Tag war eine Pulsation der rechten arteria poplitea feststellbar. Das am 196. Tag angefertigte Angiogramm zeigte eine Teileröffnung der rechten arteria poplitea (59, 60).

3. Über ähnliche Ergebnisse berichtet auch Prof. M. Urabe (73, 61). Durch die aus seinem Krankengut stammenden angiographischen Bilder vor und nach 2-monatiger Anginin-Behandlung (täglich 1500 mg) kann der Beweis erbracht werden, daß bei einem 47-jährigen Patienten mit Cyanose, Kältegefühl, Schmerz und fehlender Pulsation im linken Fuß ein diese Beschwerden verursachender distaler Femoralarterien-Verschluß nach diesen 2 Monaten teilweise wieder eröffnet wurde.
4. F. Lund, L. Hellström und P. Frisch konnten beim Internationalen Symposium in Tokio (1969) (41) als signifikantesten Erfolg unter einem mit Anginin therapierten Patientengut von 20 Personen einen Fall darstellen, der vorher 14 Tage lang mit Marcumar^R behandelt wurde; aber erst nach einer 9-monatigen Pyridinolcarbamat-Gabe von täglich 1000 mg kehrte erstmals die Pulsation am ganzen Bein wieder zurück. Gleichzeitig präsentierten sie die angiographischen Bilder einer vor einem Jahr verschlossenen arteria femoralis profunda, die sich nach einjähriger Anginin-Therapie wieder durchgängig dargestellt hat (3).

Aber nicht nur über solch ausgezeichnete Resultate bei der Anwendung von Anginin ist berichtet worden; manche Untersucher dämpfen ihre Stimmen und üben Zurückhaltung bei der Erfolgsbeurteilung ihrer mit Anginin therapierten Fälle.

So kommt Yoshio Mishima (43) bei einem Beobachtungsgut von 130 Angiopathikern zu der Folgerung, daß Anginin nur wirksam sei bei Lokalisationen der Gefäßprozesse in Arterien unterhalb des Knies (oder des Ellbogens). Denselben Schluß ziehen auch Tanabe, Takagi, Kato und Watanabe (69) aus ihren Versuchen mit einer Anginin-Therapie an Gefäßkranken. Sowohl Mishima (43) als auch die letztgenannte Gruppe betonen eigens in ihren Ausführungen, daß mit keinen Verbesserungen zu rechnen sei, wenn der Gefäßprozeß die

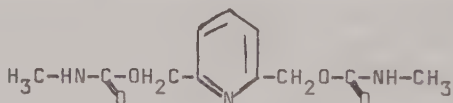
arteria femoralis oder Iliacalarterien befallen hat. Außerdem kämen nur leichte Fälle in Frage und keine zu lange zurückliegenden Prozesse (71, 69). Allerdings zur Behandlung akuter Arterienverschlüsse, fanden Ueyama und Higuchi (72) heraus, sei Anginin auch wirkungslos.

Aufgrund zahlreicher Spezialistenberichte auf dem 1. Internationalen Symposium über Atherogenese, Thrombogenese und Pyridinolcarbamat-Behandlung 1969 in Tokio (div.) konnte eine allgemeine Indikationsstellung zur Anginin-Behandlung gegeben werden:

Alle Arten von arteriosklerotischen Erkrankungen
Herzarrhythmien
Gefäßkrankheiten entzündlicher Genese
Venenthrombose
Purpura
gefäßbedingte Augenkrankheiten
rheumatisches Fieber und Arthritis.

Sowohl von den Erfindern als auch von den weiteren Untersuchern aus den verschiedensten Nationen, welche die chemischen und pharmakologischen Eigenschaften, Nebenerscheinungen und Toxizität vor der Anwendung dieses Medikamentes geprüft hatten, konnte u. a. festgestellt werden:

1. Die chemische Zusammensetzung wird angegeben als:



(2,6-Pyridindimethanol-2-(N-methylcarbamate))

2. Die physikalischen Eigenschaften: Pyridinolcarbamate ist eine geruchlose, aber bitter schmeckende weißkristalline Substanz, dessen Schmelzpunkt bei 135°C liegt; die Wasserlöslichkeit ist 1,7 mg/ml bei 25°C .

Jede Anginin-Tablette enthält 250 mg der oben in der Formel angegebenen Substanz.

3. Die Toxizität wurde bei verschiedenen Spezies ermittelt, dabei stellte sich heraus, daß die letale Dosis je nach Gattung zwischen 4250 und 5000 mg/kg beträgt.

4. Die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt findet schnell statt: beim Menschen führt eine Dosis von 0,5 mg zu einem Blutspiegel von 34 ug/ml maximal innerhalb von 3 bis 6 Stunden, eine Dosis von 1 mg ergibt einen maximalen Blutspiegel von 56 ug/ml. Eine Blutkonzentration von mehr als 10 ug/ml wird 16 bis 24 Stunden lang aufrechterhalten. Die Ausscheidung erfolgt über Niere und Darm.
5. Bei einer Langzeittherapie wird eine mindestens 4-monatige Einnahme von täglich 0,75 bis 1,5 g Pyridinolcarbamate vorgeschlagen. Allerdings wird eigens darauf hingewiesen, daß die Behandlung abgebrochen werden kann, wenn sich nach 3 Monaten noch keine Besserung gezeigt hat (14).
6. Als Nebenwirkungen wurden in seltenen Fällen auf dem Internationalen Symposium von unterschiedlichen Autoren angeführt: Sodbrennen und Magenschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Durchfälle, Benommenheit und Schwindel, Kopfschmerzen, Hautallergie (14, 35, 41, 49, 73).

Erste eigene Untersuchung

Es konnte folgende erste eigene Beobachtung bei der Anwendung von Anginin gemacht werden:

Bei einem Patienten (14. beschriebener Fall) mit obliterierender Arteriopathie ergab das Angiogramm vor Einnahme von Anginin einen sicheren Verschuß der rechten Arteria femoralis superficialis, der dem klinischen Bild entsprechend länger als zwei Monate bestanden haben mußte. Ein Kontrollangiogramm, das fünf Monate später gemacht wurde, zeigte eine eindeutige Rekanalisierung der schwer angiopathisch veränderten Femoralarterie, nachdem ihm in der Zwischenzeit vier Wochen lang Anginin in einer täglichen Dosis von 3 x 2 Tabletten verabreicht worden waren. Dabei muß es sich zweifellos um einen thrombolytischen Vorgang gehandelt haben, wie er in geeigneten Fällen medikamentös auch als Spätlyse durch Streptokinasebehandlung möglich ist.

Aufgrund dieser Beobachtung war es naheliegend zu prüfen, ob Anginin thrombolytische Effekte bewirken kann. Dies sollte anhand einer größeren klinischen Untersuchung geprüft werden, in deren Rahmen mir die Thrombozytenuntersuchungen (Plättchenagglutinations- und Plättchenadhäsions-Test nach Breddin), die Blutviskositätsbestimmungen, die Durchführung der Oscillogramme und der Gehteste zugeteilt wurden. Mein Kollege, Herr H. Meier, untersuchte mit verschiedenen Tests die Blutgerinnung und Fibrinolyse; die von ihm erzielten Ergebnisse wurden in einer eigenen Arbeit beschrieben und aus diesem Grunde in vorliegender Arbeit völlig unberücksichtigt gelassen.

Es waren 16 Gefäßkranke im Alter von 39 bis 79 Jahren, die uns als Versuchspersonen zur Verfügung standen. Die Auswahl erstreckte sich auf solche Patienten mit Extremitäten- oder Beckenarterienverschlüssen bzw. -stenosen, die in der Anamnese ein nur wenige Monate zurückliegendes erstes oder neu hinzugekommenes Gefäßgeschehen anzugeben hatten.

Der Behandlung ging eine intensive allgemein klinische Untersuchung voraus. Gleichfalls war es nötig, sich zu Beginn der Behandlung mit Hilfe der Angiographie von der Lokalisation und dem Ausmaß

der Gefäßveränderungen Kenntnis zu verschaffen. Infolgedessen wurde von jedem Patienten je nach seinem klinischen Bild entweder ein Serienaortogramm oder, wenn ausreichend, ein Femoralisangiogramm angefertigt; das heißt, wenn ein Stenosegeräusch über der arteria femoralis zu hören war, mußte eine Darstellung der Beckengefäße gemacht werden, wenn auskultatorisch keine Stenose in diesem Gebiet nachzuweisen war, dann genügte eine Femoralisdarstellung.

Für meine oben angegebenen Untersuchungen kamen die Patienten insgesamt sechsmal zur Blutabnahme für die Thrombozyten- und Viskositätsbestimmungen, zur Oscillographie und zum Gehtest. Diese sechsmaligen Kontrollen verteilten sich folgendermaßen: einmal zu Beginn der Anginin-Behandlung, das nächstemal eine Woche später, dann 2 Wochen, 4 Wochen, 8 Wochen und schließlich zum Abschluß 3 Monate nach Behandlungsbeginn. Ein Patient kam zur letzten Kontrolle erst nach 6 Monaten. Jeder Patient bekam so viele Anginin-Tabletten mit, daß ihm diese bei einer täglichen Dosis von 3 x 2 Dragees bis zur nächsten Kontrolluntersuchung ausreichen konnten. Wir gaben bei allen Patienten die tägliche Dosis von 1500 mg Pyridinolcarbamat = 6 Anginin-Tabletten über den ganzen 3-monatigen Behandlungszeitraum hinweg.

Als abschließende eindeutige Untersuchungsbefunde galten wiederum die angiographischen. Deshalb wurde nach Beendigung der Anginin-Applikation ebenfalls von jedem Patienten die Röntgenkontrastdarstellung der Gefäße nach derselben Methode wie zuvor ausgeführt.

Die Angiographiebefunde, die vor und nach der Anginin-Gabe erhoben wurden, werden im Rahmen der Beschreibung des Krankheitsverlaufes und der sonstigen klinischen Befunde der einzelnen Patienten aufgeführt.

Material und Methode der Untersuchungen an 16 Gefäßkranken

I. Plättchen-Agglutinations-Test

Auf der Suche nach einer einfachen Methode zum Nachweis einer gesteigerten Thrombozytenfunktion entwickelten Breddin und Bauke einen Test, den Plättchenaggregationstest (PAT), der sich besonders für klinische Belange als sehr brauchbar erwiesen hat.

Wir griffen bei unseren Kontrolluntersuchungen die Ergebnisse von Breddin und Bauke auf und führten ihren Test nach der von ihnen beschriebenen Methode durch.

Wiederum vor Einnahme, nach 2, 4, 8 Wochen während der Einnahme von Anginin-Tabletten und zum Abschluß nach 3 Monaten wurden die Blutentnahmen und deren Testung bezüglich Plättchenaggregation vorgenommen.

Ausführung des Plättchenaggregationstestes nach Breddin und Bauke (13, 12):

Zur Entnahme von Venenblut werden sterile Einmalkanülen Nr. 1 und Plastik-Einmalspritzen verwendet. Auf 2 ml 3,8-%-iges vorgelegtes Na-Citrat werden noch weitere 18 ml Blut aufgezogen. Nach guter Durchmischung werden je 10 ml in Plastikröhrchen gegeben und 1 Stunde lang zur Spontansedimentation stehengelassen. Falls nötig, erfolgt Zentrifugation bei 1000 Umdrehungen/Minute für 5 Minuten, um mindestens 2 ml Plasma zu erhalten.

Das Überstehende Plasma, das als plättchenreiches Plasma anzusehen ist, wird in ein weiteres Plastikröhrchen pipettiert. Daraus werden 1,5 ml entnommen und in ein silikonisiertes 20 ml Meßkölbchen übergeführt, worin es dann im Wasserbad bei 37°C 10 Minuten lang mit einer Umdrehungszahl von 20/Minute rotiert wird. Das rotierte Plasma wird dann mit 4 ml Kochsalz-Citrat-Mischung (9 Teile physiologische NaCl-Lösung und 1 Teil 3,8 % Na-Citrat-Lösung) verdünnt. Zum Vergleich werden etwa 0,6 ml des unrotierten Plasmas ebenfalls mit 4 ml dieser NaCl-Citrat-Mischung versetzt.

Zwei Kunststoffobjektträger werden je mit dem rotierten und dem unrotierten Präparat 30 Minuten lang überschichtet. Danach erfolgt

mehrfaches Spülen der Objektträger in der obengenannten NaCl-Citrat-Mischung, anschließend 5 Minuten lang Fixation in 40 % Formalin und nach Abspülen in dest. Wasser 5 Minuten lang Oxidation in KMnO_4 -Lösung und schließlich Färbung in einer 1 : 5 mit aq. dest. verdünnter Giemsa-Stammlösung 1 Stunde lang.

II. Messung der Plättchen-Adhäsivität nach Breddin (10, 12)

Unter Thrombozyten-Adhäsion versteht man die Fähigkeit der Plättchen, an fremden Oberflächen insbesondere an Glas, Kunststoffen, Edelmetallen, aber auch in vivo an verletzter oder intakter Gefäßwand oder an blutfremdem Zellmaterial zu haften.

Den verschiedenen Methoden, die bisher zur Bestimmung der Plättchenadhäsivität beschrieben wurden und alle auf der Differenzzählung der Plättchen vor und nach mehr oder weniger definiertem Glaskontakt beruhten, steht Breddin kritisch ablehnend gegenüber. Diese Differenzen würden nicht zwischen Adhäsivität und gleichzeitig stattfindender Aggregation unterscheiden und somit nicht die Haftneigung der Thrombozyten allein messen.

Deshalb entdeckte er eine eigene Methode, bei der die an einer silikonisierten Glasfläche haftenden Thrombozyten direkt gezählt und mit der Plättchenzahl im Plasma desselben Patienten in Relation gebracht wird (12).

Wir schlossen uns Breddins klinisch bewährter Methode an und führten die Plättchen-Adhäsivitäts-Bestimmung nach seiner angegebenen Weisung (10) wie folgt durch:

Blutentnahme und Gewinnung des plättchenreichen Plasmas wie beim PAT. Auf eine frisch-silikonisierte Bürker-Zählkammer wird zuerst ein Tropfen unverdünntes thrombozytenhaltiges Plasma gegeben und dann ein Deckglas aufgeschoben. Nach einer Kontaktzeit von 10 Minuten bei Zimmertemperatur wird das Deckglas entfernt und die Kammer zehnmal schnell in ein NaCl-Citrat-Gemisch (3,8 % Na-Citrat-Lösung, physiol. NaCl-Lösung im Verhältnis 1 : 9) getaucht und so abgespült. Anschließend erfolgt Fixation der Thrombozyten, indem die Kammer

5 Minuten lang in 40 % Formol gehängt, dann mit aq.dest. vorsichtig abgespült und luftgetrocknet wird.

Unter dem Phasenkontrastmikroskop wird die Zahl der Thrombozyten bei 40-facher Objektvergrößerung gezählt, die an zwei "Balken" mit einem Flächeninhalt von je $1/20 \text{ mm}^2$ haften. Wird diese Zahl mit 10 multipliziert, so gibt Breddin an, dann erhält man die Zahl der adhäsiven Plättchen/ mm^2 .

Zur Ermittlung der Thrombozytenzahl übernimmt Breddin die Methode von Feissly-Lüdin (21) in der Modifikation nach Derlath (17) nach folgendem Schema:

Zählung aus thrombozytenhaltigem Citratplasma:

Gewinnung des plättchenreichen Plasmas wie beim PAT. Aus dem durchmischten Plasma wird in eine Leukopipette bis zur Marke 0,5 aufgezogen und dann aus einer 2 % Novocain-Hydrochlorid-Lösung bis zur Marke 11 nachgezogen. Vorsichtiges Durchmischen erfolgt durch Drehen der Pipette um ihre Längsachse 1 Minute lang. Nachdem die ersten drei Tropfen aus der Pipette verworfen werden, kann die vorbereitete Neubauer-Kammer sofort mit dem nächsten Tropfen beschickt werden. Nach einigen Minuten werden dann im Phasenkontrastmikroskop fünf große Felder à 16 kleine Quadrate ausgezählt. Das Ergebnis mit 1000 multipliziert (Verdünnung 1 : 100, Kammerhöhe 0,1 mm) ergibt die Zahl der Thrombozyten/ mm^3 .

Berechnung des Adhäsivitäts-Indexes (PAJ):

Nach Breddins Methode wird die Zahl der an einer silikonisierten Glasfläche haftenden Plättchen mit der Thrombozytenzahl im Plasma in Beziehung gesetzt. Das Ergebnis bezeichnet er als Adhäsivitäts-index (PAJ).

In einer Formel ausgedrückt, wird der PAJ also definiert als:

$$\frac{\text{Zahl der adhäsiven Plättchen}/\text{mm}^2 \times 100}{\text{Zahl der Thrombozyten}/\text{mm}^3 \text{ im Plasma}}$$

Normalwerte: 0,7 - 1,4.

Bei dieser häufig angewandten Adhäsivitätsbestimmungs-Methode konnte Breddin beobachten, daß bei einer Schichtdicke von 0,1 mm und einer eingehaltenen Kontaktzeit von 10 Minuten durchschnittlich 1 o/oo der in 1 mm^3 vorhandenen Thrombozyten auf 1 mm^2 der Kammerfläche haften.

III. Viskositätsmessung

Als einer der Faktoren, die bei der obliterierenden Angiopathie eine begünstigende Rolle spielen, kann auch die erhöhte Zähigkeit des Blutes angesehen werden.

Die Viskosität η , das Maß der inneren Reibung, ist definiert als Quotient aus Scherkraft SK (shear force in dyn/cm² und Schergeschwindigkeit SG (shear rate) in sec⁻¹. Die Einheit der Viskosität η ist Poise. Zum Vergleich sei erwähnt, daß 1 Centipoise der Viskosität von Wasser bei 20° C entspricht. Vollblut gehört aber im Gegensatz zu den "Newtonschen" Flüssigkeiten, die eine lineare Beziehung zwischen SK und SG aufweisen, zu den pseudoplastischen Flüssigkeiten, das heißt, daß die Viskosität in mehr oder weniger ausgeprägtem Maße von der SG abhängig ist, so daß die Viskosität mit steigender SG ab- und bei fallender SG zunimmt (Bollinger u. al: 7).

(Durch die Verwendung von bestimmten Viskosimetertypen, wie zum Beispiel eines mit Kegel-Platte-System arbeitenden Apparates, versucht man den in den verschiedenen Abschnitten des Kreislaufes herrschenden Strömungsgeschwindigkeit durch Variation von Schergeschwindigkeiten gerecht zu werden, um somit in der Erforschung der rheologischen Eigenschaften des Blutes brauchbare Ergebnisse zu erzielen (7).

Das Verfahren, nach dem bei uns die Blutviskosität jeweils bestimmt wurde, sei im folgenden beschrieben:

Unsere Viskositätsmessungen wurden durchgeführt mit Hilfe eines Kugelfallviskosimeters, das von Reis und Müller entwickelt und kommentiert wurde (51).

Die Apparatur setzt sich zusammen aus einem Meßgerät sowie einem elektronischen Steuer- und Auswertegerät. Der Meßteil besteht im wesentlichen aus einem Kunststoffblock, in dem das Meßgefäß, ein hartverchromtes Messingrohr sowie die Peltierelemente und das Halbleiterthermometer untergebracht sind. Die fixierbare Fallkugel ist oberhalb des Meßgefäßes angebracht. Das Steuer- und Auswertegerät besitzt als entscheidende Einrichtungen die Temperatureinstellungs-

und Meßzahlintervall-Vorrichtung sowie die jeweiligen Skalen und Bedienungsknöpfe für das Meßgerät. Man wählt sinnvollerweise bei Blutviskositätsbestimmungen Körpertemperatur und diese Temperatur kann mittels der Regelautomatik konstant gehalten werden.

Der Meßvorgang erfolgt so: Ca. 1 ccm Nativblut wird unmittelbar nach ungestauter Abnahme aus einer Unterarmvene des jeweiligen Patienten mit der Injektionsspritze in das Meßröhrchen gefüllt und dann der Fallkugelmeechanismus in Gang gesetzt. Ungefähr zehnmal läßt man die Kugel im Intervall von 10 Sekunden in das Meßgefäß mit Blutinhalte fallen. Die Viskosität des Blutes wird nun bestimmt durch die Fallzeit der Kugel, die photo-elektrisch ermittelt und in Einheiten von 20 ms über ein Zählwerk im Auswertegerät angezeigt wird. Wir erhalten also Falleinheiten als Maß der Viskosität. Wir konnten diese Maßeinheit beibehalten, weil sie uns bei stets gleichbleibender Methodik eine ausgezeichnete Vergleichsmöglichkeit der einzelnen Messungen bot.

Es bleibt noch zu erwähnen, inwieweit mit eben dargelegter Meßtechnik der Definition und den sogenannten äußeren Einflüssen auf die Viskosität Rechnung getragen werden konnte: Bei vorgegebener stets gleichbleibender Fallgeschwindigkeit und -kraft der Kugel kann man SK und SG als konstant gehalten erklären. Die Temperatur wurde, wie erwähnt auf 37° C im Meßgefäß eingestellt; das Beibehalten dieser 37° C bei allen Messungen ist von besonderer Bedeutung, weil sich, wie auch Reis und Müller (51) nachweisen konnten, eine deutliche Viskositätszunahme bei geringen Verschiebungen gegen niedrigere Temperaturwerte hin zeigt.

Um einer weiteren möglichen Viskositätsveränderungskomponente zu begegnen, wurde bei den einzelnen Kontrolluntersuchungen des gleichen Patienten das Blut von gleichkalibrigen Gefäßen und ungestaut abgenommen.

Es kann also gesagt werden, daß die Messungsergebnisse bei stets gleichgebliebenen äußeren Messungsvorgängen und -bedingungen als gute Vergleichswerte anzusehen sind.

IV. Methodik der Oscillographie

Zu Beginn der Behandlung wurde zwecks eindeutiger Befunderhebung bezüglich Lokalisation und Ausmaß der Obliterationen bzw. Stenosen ein Arteriogramm von jedem Patienten angefertigt. Zum gleichen Zeitpunkt wurde nach dem unten angegebenen Verfahren sowohl ein Ruhe- als auch ein Belastungsoscillogramm aufgenommen. Auf diese Weise konnten wir uns von der Übereinstimmung der angiographischen mit den oscillographischen Befunden überzeugen; so daß wir uns bei den Zwischenuntersuchungen nach 1, 2, 4 und 8 Wochen auf die Durchführung der Oscillogramme beschränken konnten. Erst nach abgeschlossener 3-monatiger Behandlung wurde wiederum zusammen mit dem Oscillogramm die Kontrastdarstellung der Gefäße vorgenommen.

Wir konnten also bei den Zwischenuntersuchungen die Methode der Oscillographie allein für die Beantwortung der Frage heranziehen, ob sich im Verlauf der Behandlung an den aufgezeichneten Oscillationen im Vergleich zum Anfang etwas geändert hat oder nicht.

Zunächst sei aber das Prinzip und die Anwendung der mechanischen Oscillographie etwas erläutert:

Wir verwendeten das für bilaterale Messung eingerichtete Gerät von Gesenius und Keller nach dem von Schoop (53) angegebenen Verfahren. Als objektive Methode der angiologischen Diagnostik erfaßt die Oscillographie pulsatorische Druck- bzw. Volumenschwankungen in den größeren Extremitätenarterien. Man legt als Pulsabnehmer genauso wie beim Verfahren der RR-Blutdruck-Messung Druckmanschetten an Oberschenkeln, Unterschenkeln und Knöcheln an und gibt einen bestimmten Druck vor. Die Pulsationen übertragen sich auf die Pulsabnehmer, und die Volumenverschiebungen werden auf mechanischem Wege in Form von Kurven registriert. Man beginnt die Registrierung mit 160 mmHg Manschettendruck und wiederholt die Aufzeichnung mit einem Druck von 140, 120, 100 und 80 mmHg. Bei regelmäßiger Herzfrequenz genügen 4 bis 5 Pulsausschläge je Druckstufe.

Da sich, wie auch Schoop angibt, die häufig gut kompensierten Verschlüsse und Stenosen der Art. femoralis durch das Ruheoscillogramm allein nicht zu erkennen geben, führten wir jeweils auch ein Belastungsoscillogramm nach folgendem Verfahren durch:

Bei angiographisch diagnostizierten Lumeneinengungen oder -verschlüssen oberhalb des Leistenbandes, d. h. bei Iliaca-Aorten-Stenosen, ließen wir den Patienten 20 Kniebeugen ausführen, bei Stenosen oder Obliterationen im Femoro-poplitealen Abschnitt 30 Zehenstände. Unmittelbar nach Belastung legte sich der Patient wieder hin, die Manschetten wurden schnell wieder auf die Druckhöhen 160, 140, 120, 100 und 80 mmHg aufgeblasen und unter gleichzeitiger Beobachtung der Stoppuhr und Notierung der vom Ende der Belastung bis zum Beginn der jeweiligen Pulsaufzeichnung verlaufenen Zeit erfolgte diese Registrierung insgesamt dreimal, mit 160 mmHg beginnend.

Im Durchschnitt war diese Belastungsoscillographie nach 6 bis 7 Minuten abgeschlossen, und bei den meisten Fällen lag auch in dieser Zeitspanne die Rückkehr der anfangs erniedrigten Oscillationen auf den Ausgangswert in Ruhe.

Die Oscillogramme wurden bei jedem Patienten zu Beginn, nach 1, 2, 4, 8 Wochen und schließlich nach 3 Monaten gemacht.

Die Befunde zum Anfang und Schluß der Anginin-Therapie sind den Krankenberichten zu entnehmen. Soweit sie eine Änderung während der Behandlung erkennen ließen, ist dies dort eigens vermerkt.

V. Gehstest

1. Prinzip des Gehtestes

Bekanntlich suchen die meisten Patienten mit arteriellen Durchblutungsstörungen den Arzt mit dem Symptom des intermittierenden Hinkens auf. Dem Angiopathiker fällt auf, daß bei gleichmäßig normaler Gehgeschwindigkeit immer wieder nach einer bestimmten Gehstrecke Schmerzen in seinen Beinen beginnen, rasch an Intensität zunehmen und ihn zum Stehenbleiben zwingen, aber schon nach kurzer Erholungspause wieder verschwinden. Dieser Hypoxieschmerz ist bedingt durch die gesteigerte Muskeltätigkeit und der Forderung nach erhöhtem Blutbedarf, dem nun das arterielle Gefäßsystem infolge des Strombahnhindernisses nicht mehr gewachsen ist.

Aus der Lokalisation des Schmerzes erhält man einen Hinweis auf den Sitz des Strombahnhindernisses (nach Schoop: Angiologiefibel) (53):

Schmerzen im Fuß:	bei Verschuß von Unterschenkelarterien, u.U. auch der Art. poplitea;
Schmerzen in der Wade:	bei Verschuß oder Einengung proximal der Popliteagabel;
Schmerzen im Oberschenkel:	bei Verschlüssen oberhalb des Leistenbandes (fehlender Leistenpuls);
Schmerzen im Gesäß:	bei Verschuß der Art. iliaca communis oder der Aorta.

2. Ausführung des Gehtestes:

Als einer der Parameter bei unseren Vor-, Zwischen- und Abschlußuntersuchungen sollte der Gehtest und damit die Bestimmung der claudication time für die Beurteilung einer gleichgebliebenen oder gesteigerten Leistungsfähigkeit der Beinmuskulatur dienen.

Im folgenden wird besprochen, wie der Gehtest mit den Kontrollpatienten ausgeführt wurde:

Zu Beginn der Anginin-Medikation, nach 1 Woche, 2, 4 und 8 Wochen und nach 3 Monaten wurde die Zeit gestoppt, die der Patient bei einem bestimmten Tempo gehen konnte, bis die für seine Gefäßkrankheit charakteristischen Schmerzen auftraten.

Um brauchbare Vergleichswerte zu erhalten, war es nötig, Schrittgröße und Zahl der Schritte pro Minute bei allen Patienten annähernd konstant zu halten. Dies geschah dadurch, daß die Patienten vom Versuchsleiter geführt wurden, um sich diesem in Schrittzahl, -größe und -tempo anzupassen. Als Tempo wurden 120 Schritte/min. vorgegeben. Die Messung der Gehstrecke erfolgte jeweils dreimal hintereinander mit einer Erholungspause von ca. 5 Minuten zwischen den Einzeltesten.

Ergebnisse der Untersuchungen

Zunächst wird das Patientengut beschrieben, das uns zur Verfügung stand zur Prüfung der Anginin-Wirksamkeit.

Den Krankengeschichten sind auch die oscillographischen und angiographischen Anfangs- und Abschlußbefunde hinzugefügt. Danach folgt der Übersicht halber eine tabellarische Zusammenstellung der Risikofaktoren bei unseren Patienten und eine Zusammenstellung der Zeitdauer der Gefäßgeschehen bei den einzelnen Kranken.

Daran schließen sich die Tabellen an, die die Meßergebnisse des PAT, PAI, der Viskosität und des Gehtestes enthalten.

An Nebenwirkungen, die von unseren Patienten angegeben wurden, müssen noch erwähnt werden:

5 Personen beklagten sich über stärkeren Schweißausbruch nach Tabletteneinnahme, ein Patient über Übelkeit und ein weiterer über Magenunverträglichkeit, was aber mit gleichzeitiger Antacida-Gabe einigermaßen kompensiert werden konnte.

I. Beschreibung des Krankengutes:

Fall 1: Ein 60-jähriger Patient, der uns wegen seiner Duodenalulcera und Colitis ulcerosa schon länger bekannt ist, leidet seit ca. 1 1/2 Jahren an allmählich zunehmenden Schmerzen im linken Bein. In letzter Zeit traten krampfartige Wadenschmerzen schon nach 200 m Gehstrecke auf sowie Schmerzen, Müdigkeits- und pelziges Gefühl auch am linken Oberschenkel; noch kein Ruheschmerz.

Patient war früher starker Raucher.

Klinische Befunde:

Am linken Bein keinerlei peripheren Pulse tastbar, der linke Fuß weißlich und kalt. Unter den Laborwerten fiel eine Hyperurikämie mit 6,8 mg% auf, eine beschleunigte Senkung und eine leicht erhöhte γ -Globulinämie von 1,9 g%.

Das mechanische Oscillogramm ergab bereits an den Oberschenkelableitungen gegenüber rechts links um 2,5 mm verminderte, stark abgerundete Kurven bei einem O.I. von 120 mmHg. Nach einer Belastung von 20 Kniebeugen waren die Ausgangspulsationen nach 5 Minuten wieder erreicht.

Das Arteriogramm erbrachte den eindeutigen Beweis des Ausmaßes der Durchblutungsstörung: Die Aorta abdominalis zeigte erhebliche wandständige Füllungsdefekte und die linke arteria iliaca interna und externa an ihrer Abgangsstelle deutliche Stenosen. Ein völliger Verschluß war nicht nachweisbar.

Da bei diesem Patienten eine Operation kontraindiziert ist und eine vor einem 3/4 Jahr stationär durchgeführte Ronicol-Infusions-Therapie zu keinem Erfolg führte, versuchten wir bei ihm die 3-monatige orale Anginin-Medikation.

Nach durchgeführter Behandlung unterschieden sich weder Kontroll-Angiogramm noch Oscillogramm von denjenigen, die mit gleicher Technik vorher gemacht wurden; lediglich der O.I. lag um eine Druckstufe niedriger, nämlich bei 100 mmHg, was eher negativ als positiv zu beurteilen ist.

Fall 2: Nicht länger als 4 Monate liegen die zum erstenmal bemerkten Claudicatiobeschwerden am linken Bein nach einer Gehstrecke von ca. 500 m bei einem 49-jährigen Patienten zurück. Der Patient ist mit 40 Zigaretten/die als übermäßig starker Raucher anzusehen.

Klinische Befunde:

Am linken Bein keinerlei peripheren Pulse tastbar, aber Strömungsgeräusche über allen Gefäßen auskultierbar. - Außer einem Hypertonus von RR 180/90 fielen alle üblichen Untersuchungswerte normal aus.

Ruheoszillogramm:

O.I. bei 120 mmHg. Die Oberschenkelableitungen links zeigten um 5 - 5,5 mm niedrigere Kurven als rechts und zeigten Verzögerung im Anstieg und Abfall und abgerundete Spitzen.

Belastungoscillogramm nach 20 Kniebeugen:

Nach ca. 6 Minuten erfolgte Rückkehr auf Ruhewerte.

Über die Stufenserienarteriographie der Aorta abdominalis und beider Beine konnte am Röntgenbild dargestellt werden, daß die linke Art. femoralis im mittleren Drittel über eine Strecke von etwa 5 cm vollständig verschlossen ist und die deutliche Engstellung der Beckenarterien besonders stark in Bereich der Abgangsstelle der linken Art. iliaca interna ausgeprägt ist. Nachdem bei diesem Patienten das Verschlußgeschehen erst einige Monate zurücklag, erschien uns dieser Fall als besonders geeignet für eine Anginin-Therapie.

Nach dreimonatiger Applikation von Pyridinolcarbamate, daneben eifrigem Gehtraining und Nikotinabstinenz besserte sich das Oszillogramm minimal insofern als der O.I. bei höheren Druckstufen lag, die Ausschläge am linken Oberschenkel nur mehr um 4-4,5 cm geringer waren als rechts und nach der Belastung die Zeichen der Mangeldurchblutung nach ca. 4 Minuten verschwanden.

Das Abschluß-Angiogramm jedoch lieferte die gleichen Röntgenbilder wie zu Beginn der Behandlung.

- 11 3: Bei einem 60-jährigen Hypertoniker, Diabetiker und starken Raucher treten seit einem Jahr stets nach 200 - 300 m Taubheits- und Schweregefühl im ganzen rechten Bein bis zur Leistenbeuge auf. Vor 6 Monaten kamen noch stechende Ruhe- und Nachtschmerzen in der linken Wade hinzu.

Klinische Befunde:

Außer der Art. femoralis, die noch schwach vorhanden war, konnte man am rechten Bein keine Pulse palpieren. - Der Diabetes mellitus war mit 1/2 Tbl. Euglucon und die Hypertonie mit 2 x 1 Tbl. Modenol relativ gut eingestellt. Neben den genannten Risikofaktoren konnten wir noch eine Hyperurikämie von 6,7 mg % aufdecken.

Das mechanische Ruheoszillogramm sprach für eine Stenosierung rechts schon oberhalb der Oberschenkelabbiegungsstelle, insofern als bei einem O.I. von 100 - 120 mmHg die über den rechten Oberschenkel erhaltenen runden Kurven um 3 mm niedriger waren als links. Die Rückkehr auf Ausgangswerte nach einer Belastung von 20 Kniebeugen erfolgte nach mehr als 4 Minuten, allerdings erst bei Anpressen von 80 mm Hg.

Das Stufenserienarteriogramm der Aorta abdominalis und beider Beine teilte eindeutig über die Lokalisation der Gefäßveränderungen mit: Stenosierungen im Bereich der Gabelung der Aorta abdominalis und in beiden arteriae iliacae communes, die rechts stärker ausgeprägt sind als links; kein vollständiger Verschluss eines Gefäßes nachweisbar.

Der Patient erhielt bisher Ronicol retard ohne Änderung seiner Beschwerden. Infolge des kurz zurückliegenden neuerlich aufgetretenen Gefäßprozesses nahmen wir an, mit einer Anginin-Therapie eine Besserung seines Zustandes herbeiführen zu können.

Nach 3 Monaten gab er wohl subjektive Besserung an, aber das objektiv beweisende Kontrollangiogramm ergab keine faßbaren Veränderungen der obengenannten Stenosierungen. Das Oszillogramm zeigte größere Amplituden bei höheren Druckstufen als vorher und die Erholung nach der Belastung ging rascher vor sich. - Die Ozillografischen wie auch die subjektiven positiven Veränderungen sind hier offensichtlich von einer verbesserten Kollateralversorgung getragen.

Fall 4: Bei seiner klinischen Einweisung gibt der 64-jährige Patient an, daß er seit 6 Monaten nur mehr eine Strecke von ca. 200 m bis zum Auftreten krampfartiger Schmerzen im linken Unterschenkel gehen kann. Außerdem seien seit 8 Wochen am linken Fuß und Unterschenkel nächtliche Ruheschmerzen und Taubheitsgefühl hinzugekommen.

Patient gehörte zu den mittelmäßigen Rauchern.

Klinische Befunde:

Örtliche Zeichen schwerster arterieller Durchblutungsstörungen des linken Beines mit livider Hautfärbung, weißer Aspnuxie der 1. und 2. Zehe, atrophischer Haut und drohendem Gangrän des linken Vorfußes.

Die linke arteria poplitea und weiter distal gelegene Arterienpulse beider Beine waren nicht zu tasten, der rechte Arteria-Poplitea-Puls war noch vorhanden.

Die Laborwerte erwiesen sich außer einer Hyperalbuminämie von 45 % in der Elektrophorese als normal.

Oszillogramm in Ruhe:

Ableitungen am linken und rechten Oberschenkel ergaben annähernd gleich hohe Ausschläge, während der linke Unterschenkel um 5,0 mm niedrigere Kurven gegenüber rechts aufwies. Der O.I. lag bei 80 mm Hg.

Das Belastungsozillogramm nach 30 Zehenständen zeigte, daß die Unterschenkelmuskulatur eine Erholungszeit von ca. 3 1/2 Minuten benötigte, um die Arbeitshyperämie zu kompensieren.

Nach üblicher Kontrastmittelinjektion in Höhe des 3. LWK in die Aorta abdominalis informierte uns das Röntgenbild eindeutig über den Grad der Gefäßveränderungen: Multiple hochgradige Stenosen der linken arteria femoralis superficialis, Verschluß dieses Gefäßes und der arteria poplitea links beginnend in Höhe des Adduktorenschlitzes und Verschluß der arteriae tibiales posteriores beidseits.

Bei diesem Patienten wurde einen Monat vor der Anginin-Therapie eine linke lumbale Sympathektomie durchgeführt und danach wurde die Behandlung fortgesetzt mit täglich 100 mg Lamuran-Infusionen. Mangelhafter Erfolg dieser Prozeduren ließ uns dann 3 Monate lang versuchsweise Anginin anwenden.

Aber wiederum mit dem Ergebnis, daß sich abgeleitetes Abschluß-Oszillogramm ebensowenig wie das Kontrollangiogramm von demjenigen vor der Behandlung unterschieden.

Fall 5: Vor 3 Jahren begannen bei einem 65-jährigen adipösen Patienten Claudicatiobeschwerden, so daß er zuletzt nicht mehr als 100 m ohne Schmerzen im linken Unterschenkel gehen konnte. Vor kurzem traten auch noch im linken Fuß nachts und bei Ruhe Schmerzen und das Gefühl des Abgestorbenseins auf. Vor 6 Jahren hatte er einen apoplektischen Insult mit passagerer Lähmung der rechten Hand erlitten.

30 Jahre lang konnte man ihn zu den starken Zigarettenkonsumenten rechnen.

Klinische Befunde:

Der ganze linke Fuß zeigte livide Verfärbung, keine Nekrosen. An peripheren Pulsen konnte nur der der rechten Art. femoralis

getastet werden. - Nach Glucosebelastung stellte sich ein latenter Diabetes mellitus heraus.

Bereits das Ruheoszillogramm lieferte bei einem O. I. von 80 mmHg von den Unterschenkelableitungen beidseits erheblich reduzierte und abgerundete Kurvenverläufe:
rechts 1,5 mm, links 0,5 mm Amplitudenhöhe.

Die Oberschenkelableitungen ergaben bei annähernd gleich hohen Amplituden rechts und links deutliche Kollateraloszillationen. Nach einer Belastung von 30 Zehenständen erfolgte die Rückkehr auf Ausgangspulsstärke nach 3 Minuten.

Aortografischer Befund:

Aorta abdominalis und große Beckenarterien sind erheblich stenosiert. Die rechte Art. femoralis superficialis ist im mittleren 1/3 über 4 cm vollständig verschlossen. Die linke Art. fem. supf. mit noch ausgeprägteren Stenosierungen als die rechte ist kurz vor dem Übergang zur Art. Poplitea über eine Strecke von 5 cm obliteriert.

Bei dieser generalisierten Angiopathie bleibt keine andere Möglichkeit als eine konservative Behandlung. Mit Hilfe von Pyridinolcarbamat sollte versucht werden, ob diesem Patienten zu einer Besserung verholfen werden könnte.

Trotz persönlich empfundener Leistungszunahme der unteren Extremitätenmuskulatur nach 3-monatiger Anginin-Applikation war im Oszillogramm nur eine minimale Amplitudenerhöhung von 1/2 mm auf beiden Unterschenkeln zu bemerken. Die Erholungsphase nach 30 Zehenständen verringerte sich auf 2 Minuten. Das Aortogramm zeigte überhaupt keine Änderung im Befund gegenüber dem vor 3 Monaten.

Fall 6: Ein 57-jähriger Patient, der seit längerer Zeit wegen chronischer Polyarthrits unter Corticosteroid-Therapie steht und daneben starker Raucher war, bemerkt seit 1/2 Jahr nach einer Gehstrecke von ca. 500 m Schmerzen in der linken Wade. Ruheschmerz war noch nicht auftreten.

Klinische Befunde:

Am linken Bein waren keine tastbaren peripheren Pulse vorhanden. An pathologischen Laborwerten war nichts zu finden.

Oszillogramm in Ruhe:

Maximale Ausschläge bei 100 mmHg. Bereits an den Oberschenkeln deutliche Seitendifferenzen in Amplitudenhöhe und -form, und zwar links um 6 mm niedriger als rechts.

Nach der Belastung von 20 Kniebeugen war die Arbeitshyperämie nach 3 Minuten kompensiert.

Befund der Stufenserienarteriografie der Aorta abdominalis und beider Beine:

Stenosierung der Aorta abd. und der großen Beckenarterien; linke Art. femoralis superficialis im distalen 1/3 völlig verschlossen; Unterschenkelarterien zeigen teilweise Stenosierungen.

Obwohl bei diesem Femoralisverschluß eine operative Maßnahme angezeigt gewesen wäre und auch sonst keine Kontraindikationen bestanden, zog es der Patient selbst vor, zunächst mit Hilfe konservativer Mittel eine Besserung seiner Durchblutungsstörung zu erlangen. Wir versuchten deshalb auch bei ihm die orale Anginin-Medikation, jedoch mit dem Ergebnis, daß sich weder der aortografische noch der oszillografische Befund gegenüber den Ausgangserhebungen unterschieden.

Fall 7: Ein Jahr lang beunruhigen einen 64-jährigen Patienten rezidivierende Schmerzen in der linken Hüfte und im Oberschenkel, die sich nach stets gleich langen Gehstrecken und besonders beim Treppensteigen bemerkbar machen; der linke Vorderfuß wird schon nach kurzem Gehen kalt; Ruheschmerz besteht noch nicht.

Auch dieser Patient gehörte viele Jahre lang zu den mittelstarken Zigarettenkonsumenten.

Klinische Befunde:

Die ganze linke untere Extremität war ohne tastbaren Puls. Die Laboruntersuchungen fielen normal aus.

Die mit Hilfe des mechanischen Oszillografen abgeleiteten Pulsationen lieferten bei einem O.I. von 100 mmHg über dem linken Oberschenkel kollateralkonfigurierte Ausschläge von 1,5 mm Höhe gegenüber rechts von 5,5 - 6 mm Höhe.

Die Arbeitshyperämie nach 20 Kniebeugen dauerte ca. 5 Min.

Über die Kontrastmittelinjektion der Aorta abdominalis in Höhe des LWK 3 konnte am Röntgenbild der Beweis der Obliteration der linken Beckenarterien bis in Höhe der Arteria femoralis superficialis erbracht werden. Auch die rechte arteria iliaca interna ist an ihrer Abgangsstelle deutlich stenosiert.

Nach 3 Monaten konnten aber keinerlei Änderungen im Oscillogramm und Aortogramm festgestellt werden. Selbst das subjektive Empfinden des Patienten sprach, von einer verlängerten Gehstrecke infolge eifrigen Gehtrainings abgesehen, nicht für eine Besserung.

Fall 8: Seit etwa 1/2 Jahr leidet eine 63-jährige asthenische Patientin an im Laufe der Zeit an Intensität zunehmenden Schmerzen im Bereich der Knöchel nach immer kürzeren Gehstrecken. Diese Claudicatio-Beschwerden lassen in letzter Zeit erst nach 5 Minuten Stehenbleibens nach. Selbst im Ruhezustand treten immer häufiger Krämpfe im linken Bein auf.

In diesem Fall liegt kein Nikotinabusus vor.

Klinische Befunde:

Peripher der Arteria femoralis keine tastbaren Pulse mehr, entlang der rechten Art. femoralis superficialis Strömungsgeräusche. Milz und Leber vergrößert, Hb 106 %.

Die üblichen internistischen Untersuchungen haben als entscheidenden Risikofaktor für die vorliegende obliterierende Angiopathie eine Plethora vera ergeben, zusätzlich eine Hypertonie, Hyperurikämie und Hypertriglyceridämie als begünstigende Faktoren.

Mit Hilfe des oscillographischen Registriergerätes wurden von den Unterschenkelableitungen auf beiden Seiten geringe Ausschläge erreicht: rechts 0,2 - 0,5 mm
links 0,5 - 1 mm Höhe.

Das Belastungsocillogramm besaß keine Aussagekraft.

Die Kontrastmitteldarstellung beider Arteriae femoralis verifiziert die beidseitige Obliteration im proximalen und mittleren Drittel dieser großen Beinschlagadern, rechts auch im distalen Drittel. Die rechte Arteria poplitea zeigte ebenfalls

keine Kontrastmittelanreicherung, die linke erhebliche Lumen-einengungen, alle übrigen Unterschenkelarterien Stenosierungen bis Obliterationen.

Bei diesen ausgedehnten thrombangitischen Gefäßveränderungen bleibt keine andere Wahl als eine medikamentöse Therapie. Wir hofften, mit dem neuen Mittel, Anginin, eine positive Änderung des Zustandes dieser Patientin herbeizuführen.

Nach 3-monatiger Applikation stellte sich jedoch sowohl im Oscillogramm als auch im Angiogramm heraus, daß ganz sicher keine wesentlichen Veränderungen an den segmentalen Verschlüssen und Stenosen der großen Ober- und Unterschenkelarterien eingetreten sind. Diesem Befund entspricht auch das subjektive Befinden der Patienten.

Fall 9: Bei einem 61-jährigen ehemals starken Raucher, der schon seit 5 Jahren Symptome aufweist, die auf einen zerebralen Gefäßprozeß hindeuten, haben sich vor ca. 3 Jahren die ersten Claudicatio-Beschwerden besonders im linken distalen Unterschenkel eingestellt. Nachdem sich in letzter Zeit die Muskelschmerzen früher und verstärkt bemerkbar gemacht haben, kam der Patient in unsere Klinik.

Klinische Befunde:

Distal der Leistenbeuge an beiden Beinen keine palpablen Pulse mehr. Die Laboruntersuchungen deckten eine Hyperurikämie von 6 - 8 mg% auf.

Das Ruhroskilogramm erbrachte bei einem O.I. von 100 mmHg Oberschenkelaufzeichnungen mit beidseits deutlich verzögertem Abfall, runden Spitzen und niedrigen Amplituden, wobei rechts der Ausschlag noch um 1 mm höher als links war. Die Erholungsphase für die Oberschenkelmuskulatur nach 20 Kniebeugen dauerte ca. 3 Minuten.

Befund der Stufenserienarteriographie:

Vollständiger Verschluß beider Arteriae iliaceae internae, der linken Arteria femoralis superficialis von ihrer Abgangsstelle ab, die erst im distalen Drittel durch Kollateralen wieder zur Darstellung kommt. Alle übrigen großen Gefäße sind stenosiert

Infolge der generalisierten ausgeprägten arteriosklerotischen Veränderungen ist bei diesem Patienten an keinen chirurgischen Eingriff zu denken. Wegen der kleinen disseminiert den Gefäßwänden anliegenden Plaques, die eine geringe Blutströmung in diesen Gefäßen, z. B. der rechten Arteria femoralis superficialis, noch erlauben, dachten wir, hier der 3-monatigen Anginin-Therapie eine Chance zu geben.

Aber wiederum erwiesen sich das Abschluß-Angiogramm und das -Oscillogramm unverändert gegenüber vorher. Von seiten des Patienten waren auch keine Besserungsangaben zu erhalten.

all 10: Vor ungefähr 6 Monaten traten bei einem 64-jährigen, bis dahin sehr starken Raucher, zum erstenmal typische Claudicatio-Beschwerden an beiden Beinen auf. Die ziehenden Schmerzen machten sich stets zuerst an den Oberschenkeln bemerkbar und strahlten dann über das ganze Bein aus, zuletzt bereits nach einer Wegstrecke von 50 m.

Klinische Befunde:

Ohne sichtbare äußere Veränderungen der Extremitäten konnten am rechten Bein einschließlich des Leistenpulses keinerlei Pulse getastet werden, am linken Bein hörten die palpablen Pulse einschließlich der arteria poplitea auf.

Die Laboruntersuchungen deckten als weitere Risikofaktoren eine Hyperurikämie, Hypercholesterinämie und -triglyceridämie auf.

Oscillogramm:

Der O.I. lag bei 100 mmHg. Die rechte Oberschenkelableitung lieferte stark abgerundete Amplituden mit 3 mm verringerter Ausschlagshöhe gegenüber rechts. Nach Belastung von 20 Kniebeugen war eine Rückkehr auf Ruhewerte nach 6 Minuten noch nicht sicher zu erkennen.

Aortogramm:

Die großen Beckenarterien zeigen zum Teil erhebliche Stenosen, wobei die beiden arteriae iliacae internae von ihren Abgangsstellen ab vollständig verschlossen sind. Auch beide

arteriae femorales superficiales sind teilweise mit stark verengtem Lumen dargestellt, die linke art. fem. superf. ist im mittleren Drittel über eine Strecke von 4 cm vollständig verschlossen.

Weil das Auftreten der ersten subjektiven Symptome noch nicht lange Zeit zurücklag, war an ein relativ frisches Gefäßgeschehen zu denken, das eine angeblich gute Chance für eine Anginin-Therapie haben sollte. Aber auch hier hat sich nach dreimonatiger oraler Anginin-Applikation von täglich 1500 mg im angiographischen Bild kein Hinweis ergeben, der auf irgendeinen Gefäßsanierungsprozeß hindeuten könnte. Im Oszillogramm waren lediglich die Zeichen von Kollateraloszillationen stärker ausgeprägt als drei Monate zuvor.

all 11: Der 62-jährige Patient war wegen seiner ausgeprägten generalisierte Gefäßveränderungen schon einige Jahre in unserer Behandlung. Seit ca. 7 Jahren litt er an Dysbasia intermittens zuletzt bereits nach wenigen Metern. Vor 3 Monaten hatte sich das drohende Gangrän des linken Fußes nach vorausgegangenen Zeichen von livider Verfärbung, trophischer Störungen, Schwellung und Entzündung mit sekundärer Infektion eingestellt.

Bei diesem Patienten kamen als Risikofaktoren die ungünstige Kombination von seit 12 Jahren bekanntem manifesten Diabetes mellitus und 40-jährigem starken Nikotinabusus zusammen, daneben als begünstigender Faktor eine latente Hypercholesterinämie.

An weiteren pathologischen Befunden seien noch zu erwähnen: erhöhte Werte im Serum von alkalischer Phosphatase, LDH, GOT, GPT, Amylase und Kalium, erniedrigter Eisenspiegel.

Eine Röntgenaufnahme vom Skelettsystem beider Vorderfüße zeigten erhebliche Strukturveränderungen im Sinne einer Osteoporose wahrscheinlich aufgrund trophischer Störungen.

Nachdem an den üblichen Pulstaststellen der unteren Extremität keinerlei peripheren Pulse palpabel waren, sollte das Oszillogramm Auskunft geben über das Ausmaß vorhandener Kollateralpulsationen: Amplitudenhöhe der stark abgerundeten Kurven vom rechten Oberschenkel war 1,8 mm, vom linken 1,0 mm, der rechte Unterschenkel lieferte 1,0 mm hohe Ausschläge und der linke 0,5 mm hohe. Das Belastungsozillogramm war nicht beurteilbar.

Die Kontrastmitteldarstellung der Gefäße nach Injektion einmal in Höhe des BWK 12, einmal in Höhe des LWK 3 ergaben als wesentliche Befunde: Verschuß der rechten arteria iliaca externa, der rechten arteria femoralis superficialis, der linken arteria femoralis superficialis im mittleren Drittel, der linken arteria poplitea, der linken art. tibialis posterior. Alle übrigen Becken- und Beinarterienabschnitte zum Teil erheblich thrombangitisch stenosiert.

Die bisherigen die Angiopathie betreffenden therapeutischen Maßnahmen waren eine Thrombose-Prophylaxe mit Marcumar seit 5 Jahren und eine vorübergehende Ronicol-Behandlung.

Dieser Patient wurde in unsere Anginin-Versuchsgruppe aufgenommen, weil

1. bei diesen generalisierten Gefäßveränderungen nur eine konservative Behandlung in Frage kommt,
2. weil sich durch die vor 3 Monaten aufgetretene Gangrän an ein frisches, neuhinzugekommenes Gefäßgeschehen denken ließ, das angeblich einer Anginin-Therapie besonders gut zugänglich sein sollte.

Wir ließen den Patienten vier Monate lang täglich 1500 mg Pyridinolcarbamate einnehmen. Bei den Kontrolluntersuchungen mußten aber eher negative Veränderungen der Blutwerte und des Oszillogrammes festgestellt werden; das zuletzt erstellte Oszillogramm lieferte von den Oberschenkelableitungen beidseits nur mehr 1 mm hohe Ausschläge. Es konnte zu keinem abschließenden Angiogramm kommen, weil der Patient während der Anginin-Behandlung nach einem zweimaligen apoplektischen Insult ad exitum kam.

11 12: Der jüngste Patient unserer Kontrollgruppe mit 39 Jahren konnte über 5 Jahre zurückliegende erstmalig aufgetretene Claudication-beschwerden an beiden Beinen, rechts stärker als links, berichten. In den letzten zwei Jahren hatte sich der Zustand zusehends verschlechtert, so daß er jetzt schon nach 200 m Gehstrecke zum Stehenbleiben gezwungen ist.

Bis zum ersten Auftreten seiner Symptome von Durchblutungsnot vor 5 Jahren gehörte er zu den starken Rauchern. Nach eingehender klinischer Untersuchung ist diese Tatsache, abgesehen von einer familiären Disposition, als einziger Risikofaktor anzusehen.

Befunde:

Strömungsgeräusche über der rechten Beckenarterie, in der rechten Leistenbeuge und in der linken Claviculargrube (als Zeichen der generalisierten Angiopathie erwähnt). An Extremitätenpulsen war nur jener der linken Arteria femoralis palpabel. Äußerlich sichtbare Veränderungen der Beine im Sinne einer Durchblutungsstörung waren noch nicht vorhanden. Alle Blutwerte waren normal.

Oszillogramm:

Die Unterschenkelableitungen ergaben in Ruhe bei einem O.I. von 100 mmHg beidseits abgerundete Kurven, rechts mit einem stärker verzögerten Abfall als links, und ebenfalls einer um 1,5 mm niedrigeren Amplitude. Nach einer Belastung von 30 Zehenständen war die Erholungsphase nach 1 1/2 Minuten abgeschlossen.

Wiederholt durchgeführte Kontrastmitteldarstellungen der Aorta abdominalis, Becken- und Beinarterien zeigten das Ausmaß der thrombangitischen Veränderungen:

Erhebliche Stenosierung der terminalen Bauchaorta, der rechten arteriae iliaca communis und externa; die rechte arteria femoralis superficialis ist im Bereich des Adduktorenkanals über eine Strecke von 5 cm vollständig verschlossen, allerdings von relativ breiten Kollateralgefäßen überbrückt; die linke Beinschlagader ist ebenfalls in gleicher Höhe noch nicht vollständig obliteriert, doch hochgradig eingeeengt, gleichfalls mit bereits gut ausgebildeten Kollateralen umgangen; alle übrigen dargestellten Gefäße sind mit mehr oder weniger starken wandständigen Füllungsaussparungen erkennbar.

Nach all den angeführten Gegebenheiten war bei diesem sonst völlig gesunden und jungen Patienten keine chirurgische Maßnahme angezeigt. Man entschloß sich lediglich zur prophylaktischen Antikoagulantien-Langzeittherapie und bei Bekanntwerden des neuen japanischen "Antiatherosklerosemittels Anginin" verlangte der Patient selbst, damit noch zusätzlich therapiert zu werden. Ausnahmsweise wurde hier 6 Monate lang die tägliche Dosis von 3 x 2 Tabletten verabreicht.

Jedoch unsere und des Patienten Hoffnungen wurden nicht erfüllt, denn nach diesem 1/2 Jahr zeigten weder das Befinden des Gefäßkranken noch das nach dem gleichen Verfahren angefertigte Oszillogramm und Angiogramm irgendwelche Veränderungen gegenüber vorher.

Fall 13: Eine 65-jährige Patientin beklagt sich darüber, daß sie seit 1/2 Jahr nach einer ca. 100 m langen Wegstrecke immer wieder durch plötzlich stark einsetzende Schmerzen in der rechten Wade zum Stehenbleiben gezwungen wird.

Früher war sie noch nie ernstlich krank gewesen.

Die Patientin kann zu den mittelmäßigen Raucherinnen gezählt werden.

Klinische Befunde:

Rechter Unterschenkel varikös verändert. Die rechte arteria poplitea und weiter distal gelegene Arterien waren nicht palpabel.

Erstmals bei uns wurde eine wahrscheinlich schon länger bestehende Hypertonie und eine Aortensklerose festgestellt.

Oszillogramm:

O.I. bei 120 mm Hg. Die rechte Unterschenkelableitung lieferte kollateralkonfigurierte um 2,5 - 3 mm niedrigere Ausschläge als die linke. Nach der Belastung von 30 Zehenständen wurde der Ausgangswert erst 6 Minuten danach wieder erreicht.

Arteriografie des rechten Beines:

Die arteria femoralis superficialis ist in ihrer gesamten Länge deutlich wellig konturiert und teilweise stenosiert; besonders ausgeprägt ist dieser Befund im mittleren Drittel des Gefäßes. Im Bereich des Oberschenkels stellt sich ein gut ausgebildetes Kollateralnetz dar.

Die verhältnismäßig kurze Anamnese ließ auf einen Erfolg mit einer Anginin-Therapie hoffen. 3 Monate lang nahm die Patientin täglich 1500 mg Pyridinolcarbamate, daneben, wie sie uns versicherte, trainierte sie mit Spazierengehen und stellte das Rauchen völlig ein.

Schon während der Behandlungszeit gab die Patientin bei den Kontrolluntersuchungen eher eine Verschlechterung ihres Zustandes an. Auch den oszillografisch erfaßten Beinarterienpulsationen waren keine positiven Änderungen abzulesen; im Gegenteil, bei Beendigung der Behandlung war der O.I. auf 80 mm Hg gesunken, die Amplitude der rechten Unterschenkelableitung war um 1 - 1,5 mm niedriger als zu Beginn der Anginin-Behandlung. Einen völlig unerwarteten Befund lieferte das abschließende Femorales-Angiogramm: Die kurzstreckige erhebliche Stenosierung im Bereich des mittleren Drittels des Gefäßes hatte sich jetzt auf das gesamte Gefäß ausgedehnt. Es ist also während der Behandlung mit Anginin das Gefäßgeschehen weiter fortgeschritten, von einer Beseitigung thrombotischen Materials konnte erst recht nicht die Rede sein.

Nach dieser erfolglosen Anginin-Therapie führten wir die Gefäßkranke der Lysebehandlung zu. Die während der letzten 3 Monate neuhinzugekommenen thrombotischen Wandauflagerungen konnten damit wieder beseitigt werden, ein Zeichen dafür, daß es sich um noch nicht organisierte Thromben handelte. Die arteria femoralis wurde allerdings zwei Tage post apertum infolge bekannter Hyperkoagulabilität nach Streptokinase-Applikation wieder verschlossen.

Fall 14: Vor 2 Jahren bemerkte ein 60-jähriger, seit 2 Jahrzehnten an Diabetes erkrankter Patient, der zusätzlich starker Raucher war, zum erstenmal eine Durchblutungsnot in beiden unteren Extremitäten. Der arteriosklerotische Prozeß schritt in dieser Zeit so weit voran, daß die schmerzfreie Gehstrecke zuletzt nicht mehr als 20 - 50 Meter betrug. In den letzten 2 Monaten haben sich auch multiple trockene Ulcera am linken Fuß gebildet.

Bei der klinischen Untersuchung konnte durch auskultatorisch feststellbare Strömungsgeräusche über den größeren Körperarterien die generalisierte Arteriosklerose diagnostiziert werden. An Beinarterienpulsen waren auf beiden Seiten die der arteriae popliteae, der Unterschenkel- und Fußarterien nicht zu tasten; der linke Leistenpuls war gegenüber dem rechten nur mehr schwach vorhanden.

Mit Hilfe der Aortographie zur Sichtbarmachung der Beschaffenheit von Becken- und Beinarterien konnten die hochgradigen arteriosklerotischen Wandveränderungen aller Gefäße dargestellt werden. Im einzelnen: Völliger Verschluß der rechten Art. femoralis distal der Abzweigungsstelle der art. femoralis profunda, Gefäßabbruch der linken art. femoralis beim Austritt aus dem Adductorenkanal, ebenfalls Verschluß der linken art. poplitea sowie einzelner Unterschenkelarterien.

Dieser Gefäßkranke, bei dem, auch infolge seines langjährigen nicht optimal eingestellten Diabetes, eine Reihe von Sekundärerkrankungen in Erscheinungen getreten sind, diabetische Retinopathie mit Hämorrhagien, diabetische Nephropathie mit beginnender Niereninsuffizienz, Cholelithiasis, Ulcera ventriculi, läßt damit wenig therapeutische Möglichkeiten offen. So stellt er Kontraindikationen für chirurgische Maßnahmen, eine Lyse- oder Antikoagulantien-Behandlung dar.

Es bot sich hier geradezu das Ausprobieren eines neuen Präparates an. Nachdem der Patient 4 Wochen lang das japanische Mittel "Anginin" in einer täglichen Dosis von 3 x 2 Tabletten eingenommen hatte, wurde das Kontrollangiogramm zur Prüfung der Gefäßverhältnisse angefertigt.

Dieses unterschied sich gegenüber dem vorigen:

1. durch einen kurzstreckigen jetzt vollständigen Verschluß der linken arteria femoralis superficialis,
2. dagegen stellte sich die rechte arteria femoralis superficialis, die damals in ihrem gesamten Verlauf obliteriert war, durchgängig dar, obwohl sie noch deutliche endangiopathische Veränderungen und Stenosierungen zeigte.

Fall 15: Bereits vor 8 Jahren kam die jetzt 73-jährige Patientin zum erstenmal in unsere Klinik mit den Symptomen des intermittierenden Hinkens nach einer Wegstrecke von ca. 500 m. Zuerst traten die Schmerzen am rechten Bein auf, dem nach durchgemachter Poliomyelitis im 1. Lebensjahr eine Peroneuslähmung und entsprechende trophische Störungen zurückgeblieben sind. Vor 3 Monaten verschlechterte sich akut der bis dahin einigermaßen erträgliche Zustand durch nächtliche krampfartige Schmerzen im Bereich des rechten Oberschenkels.

Klinische Befunde:

Distal des Leistenpulses konnten an beiden Beinen keine sichtbaren Pulsationen mehr getastet werden.

Als Risikofaktoren sind bei der Patientin in Erwägung zu ziehen:

1. eine wohl schon jahrelang bestehende Hypertonie wegen der bereits vorhandenen Linksherzvergrößerung und der Atherosklerose. Die Laboruntersuchungen ergaben noch
2. eine Hypercholesterinämie von 390 mg% und Hypertriglyceridämie von 225 mg%.

Das Ruheoszillogramm

zeichnete bei einem D.I. von 120 mmHg über die Oberschenkelableitungen erheblich kollateralkonfigurierte Kurven: rechts 0,5 mm, links 2 mm hoch. Die verminderte Durchblutung nach 20 Kniebeugen dauerte ca. 4 - 5 Minuten.

Befund des Stufenserienarteriogramms:

Teilstenosierungen der Aorta abdominalis, erhebliche Verengung der großen Beckenarterien der rechten Seite, rechte art. iliaca interna vollständig verschlossen, rechte art. femoralis superficialis im oberen Anteil deutlich eingeengt, im mittleren Drittel bricht das Gefäß vollständig ab. Die Arterien des linken Beines zeigen ebenfalls ausgeprägte Teilstenosierungen und -verschlüsse.

Bereits vor 8 Jahren, als die ersten subjektiven Beschwerden dieses progredient verlaufenden Gefäßgeschehens aufgetreten waren, wurde eine rechtsseitige lumbale Sympathektomie mit anschließender Marcumar-Behandlung durchgeführt.

Da vor 3 Monaten eine plötzliche Verschlechterung eingetreten ist, die die Vermutung einer neu aufgetretenen Thrombose aufkommen läßt, wandten wir bei dieser Patientin das Pyridinolcarbamat an.

Erfolg nach 3-monatiger Applikation: Im Vergleich zur Voruntersuchung (s.o.) zeigte im Stufenserienarteriogramm die rechte arteria iliaca externa in ihrem Anfangsteil ein deutlich breiteres Lumen. Die damals an dieser Stelle erkennbaren erheblich stenosierenden Füllungsaussparungen haben sich zurückgebildet, während sich alle anderen Gefäße unverändert gegenüber früher dargestellt haben.

Das Oszillogramm wies keine signifikanten Veränderungen auf. Im Verlauf der fünfmaligen Kontrollen zeichneten sich lediglich langsam zunehmende minimale Verbesserungen ab, so daß sich am Tag des Abschlußangiogramms folgende Werte ergaben: O.I. 140 mmHg, rechte Oberschenkelamplitudenhöhe 1,0 mm, linke 3,5 mm, Belastungshyperämie dauerte 2 - 3 Minuten.

Fall 16: Als der 79-jährige Patient zum erstenmal in unsere Klinik kam, hatte er sich über 3 Monate zurückliegende erstmals aufgetretene starke Schmerzen im rechten Fuß und Unterschenkel zu beklagen. Da sich die Beschwerden im Laufe von Monaten ohne Behandlung erheblich gebessert haben bis zu einer schmerzfreien Gehstrecke von mehr als 1 Stunde und sich auch die oszillografischen Befunde wieder normalisiert hatten, wurde für wahrscheinlicher das Vorliegen eines embolischen Verschlusses als eines lokal entstandenen Thrombus gehalten. 5 Monate später kam der Patient erneut mit einer akuten Durchblutungsnot diesmal des linken Unterschenkels in unsere Behandlung.

Am linken Unterschenkel waren die Pulse nicht zu tasten, die entsprechend niedrigen pulsatorischen Ausschläge von Unterschenkel und Knöchel mit Hilfe des oszillografischen Gerätes bestätigten die erhebliche Stenose oder Obliteration von Unterschenkelgefäßen.

Die Kontrastmitteldarstellung der linken Extremitätengefäße gab schließlich eindeutigen Aufschluß über deren Beschaffenheit: Die art. femoralis superficialis stellte sich im mittleren und unteren Drittel mit einzelnen unerheblichen Lumen-einengungen dar; die arteria poplitea aber, im distalen Anteil sich erheblich verjüngend, war dann noch vor der Unterteilung in die Unterschenkelarterien völlig verschlossen; die Obliteration setzte sich auf die drei Unterschenkelarterien fort, so daß im wesentlichen Kollateralgefäße für die Versorgung der distalen Beinhälften eintreten mußten.

Wiederum war in Erwägung zu ziehen, ob es sich um einen embolischen Verschuß, der vom Herzbefund her durchaus möglich gewesen wäre (EKG: absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern,

ältere Vorderwandläsion), oder um eine lokal entstandene Thrombose handelte. Es lag sonst kein sicherer Anhalt für das Vorliegen einer generalisierten zu Stenosierung neigenden Arteriosklerose vor. An evtl. eine Arteriosklerose begünstigenden Faktoren konnte außer dem fortgeschrittenen Alter eine Hyperurikämie von 6,6 mg% und eine mäßige Hypertonie gefunden werden.

Das Alter, der Herzbefund und eine hämorrhagische Cystitis in der Anamnese verboten sowohl einen chirurgischen Eingriff als auch eine thrombolytische oder antikoagulatorische Therapie. Man entschloß sich deshalb zum Versuch mit Anginin. Nach etwa 2-monatiger Anginin-Applikation gab der Patient an, daß seine schmerzfreien Wegstrecken länger wurden; auch die Oszillationen des linken Unterschenkels nahmen an Amplitude allmählich zu. Als nach insgesamt 3 1/2 Monaten das abschließende Angiogramm gemacht wurde, stellte sich eine Rekanalisation des distalen Abschnittes der art. poplitea inclusive der Popliteagabel über eine Strecke von ca. 5 cm dar. Es ist zu diskutieren, ob es sich hier um eine Spontanlyse, wie 5 Monate zuvor auf dem rechten Bein anzunehmen war, gehandelt hat, oder ob Anginin zu diesem Erfolg verholfen hat.

Zusammenfassende Aufstellung der Risikofaktoren bei den einzelnen
Patienten

Patient	Raucher	Hypertonie	Diabetes	Hypertri- glycerid- ämie	Hyper- urikämie	Sonstige
all 1: Sche	++				+	
2: Schw	++	+				
3: Er	++	+	+		(+)	
4: Ho	+					
5: Zi	++					Adipositas
6: LÜ	++					langjährige
7: Rei	+					Corticosteroid-
8: Ga		+		+	+	therapie
9: Bl	++				+	Plethora vera
10: Kn	++			(+)	+	
11: Ka	++	+	+	+		
12: As	++					
13: Wi	+	+				
14: WÜ	++		+			
15: Ro		+		+		
16: Ba		+			+	Herzinsuf- fizienz

Zusammenstellung der Zeitdauer der erstmals festgestellten Angiopathie und eines neu hinzugekommenen Gefäßgeschehens bei den einzelnen Patienten (vor Anginin-Behandlung):

Patient	Alter	Zeitpunkt des Auftretens 1. subjekt. Beschwerden + Art d. Beschw.	Zeitpunkt einer akuten Verschlechterung kom. Beschw.	+ Art d. hinzuge-
Fall 1: Sche	59	seit 1 1/2 Jhr. Claudicatio li O'Schenkel	1/2 Jhr. Claudicatio auch li U'sch. nach 200 m	
2: Schw	49	" 5 Mon. " li nach 500 m	---	
3: Er	60	" 1 Jahr " re O'schenkel nach 300 m	6 Mon. " auch li U'schenkel	
4: Ho	64	" 6 Mon. " li U'Schenkel, u. Fuß nach 300 m	8 Woch. " nach 100 m und Ruheschmerz	
5: Zi	66	" 3 Jahr. " li U'schenkel	---	
6: Lü	58	" 6 Mon. " li U'schenkel	---	
7: Rei	64	" 1 Jahr " li O'schenkel	---	
8: Ga	63	" 6 Mon. " re u. li Knöchel	---	
9: Bl	61	" 3 Jhr. " li U'sch. nach kurzer Wegstrecke	---	
10: Kn	64	" 6 Mon. " re Bein, li gering nach 100 m	---	
11: Ka	61	" 7 Jhr. " beidseits ulcus li U'sch.	seit 3 Mon. Gangrän am li Fuß	
12: As	39	" 4 " " beidseits, re li nach 200 m	---	
13: Wi	64	" 5 " " beidseits, re li nach 200 m	---	
14: Wü	60	" 7 Mon. " re Fuß u. Wade nach 100 m	---	
15: Ro	73	" 2 Jhr. " beidseits	seit 6 Wochen Ulcus li große Zehe	
16: Ba	79	" 10 Jhr. " re Bein	" 3 Mon. Ruheschmerz, besonders nachts	
		" 8 Mon. " u. Ruheschmerz re U'schenkel u. Fuß	" 1 Woche Claudicatio li U'schenkel	
		hat sich im Laufe von Monaten gebessert		

I.) Ergebnisse des P A T (Plättchenagglutinationstestes)
von rotiertem Plasma:

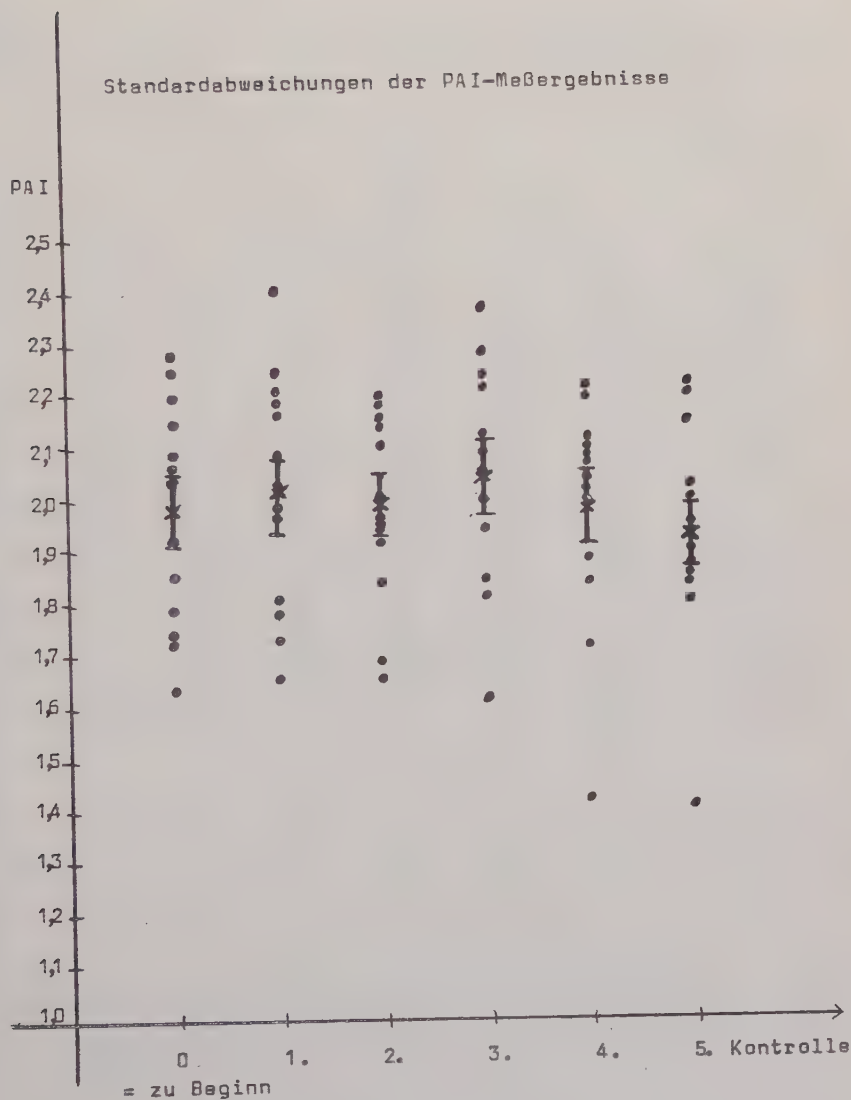
Patient	zu Beginn	nach 1Wo.	nach 2Wo.	nach 4Wo.	nach 8Wo.	zum Abschluß nach 3 Mon.
Fall 1:Sche	2 - 3	4	4	4	4 - 5	- 5
2:Schw	2 -	2 - 3	3	2 -	- 3	3
3:Er	- 5	- 5	4 -	4 -	4 - 5	- 5
4:Ho	2 -	2 - 3	2	3	3	3
5:Zi	3 -	5	4 -	4 -	5	4 -
6:Lü	4 -	4 -	- 4	- 4	4	4
7:Rei	4	4	4	4	4	4
8:Ga	3	2 -	2 -	3	- 4	- 4
10:Kn	- 5	4 -	- 5	5	- 5	4 - 5
12:Ka	3	- 4	3 - 4	- 3	- 4	3 - 4
13:Wi	4 - 5	4 - 5	- 5	4 - 5	4 - 5	4 - 5
15:Ro	4 -	4	4	4	4 -	4
16:Ba	4	4 -	3 - 4	4 - 5	- 5	4 - 5
Errechneter Mittelwert:	3 - 4	- 4	3 - 4	- 4	4	4

(Von 3 Patienten - Fall 9, 11, 14 - konnte kein PAT-Wert ermittelt werden).

II.) Ergebnisse des P A I (Plättchenadhäsionsindex)

Patient	zu Beginn	nach 1Wo.	nach 2Wo.	nach 4Wo.	nach 8Wo.	zum Abschlu nach 3 Mon.
Fall 1:Sche	2,25	2,4	2,2	2,37	2,09	1,95
2:Schw	1,74	1,68	1,69	1,81	1,71	1,8
3:Er	2,2	2,25	2,18	2,09	2,02	2,0
4:Ho	1,79	1,74	1,65	1,61	1,42	1,4
5:Zi	1,72	2,08	1,91	2,05	2,08	1,9
6:Lü	2,04	2,02	1,94	1,97	1,88	1,85
7:Rei	1,92	1,98	2,1	2,12	2,21	2,2
8:Ga	1,64	1,65	1,84	1,84	2,0	1,86
10:Kn	2,29	2,17	2,14	2,29	2,2	2,21
12:Ka	2,09	1,97	1,96	1,94	1,84	1,84
13:Wi	2,07	2,21	2,15	2,24	2,04	1,94
15:Ro	2,15	2,19	2,2	2,22	2,11	2,02
16:Ba	1,85	1,8	1,95	2,0	2,1	2,15
errechneter Mittelwert:	1,98	2,01	1,99	2,04	1,98	1,93

(Von 3 Patienten - Fall 9, 11, 14 - konnten keine PAI-Werte ermittelt werden).



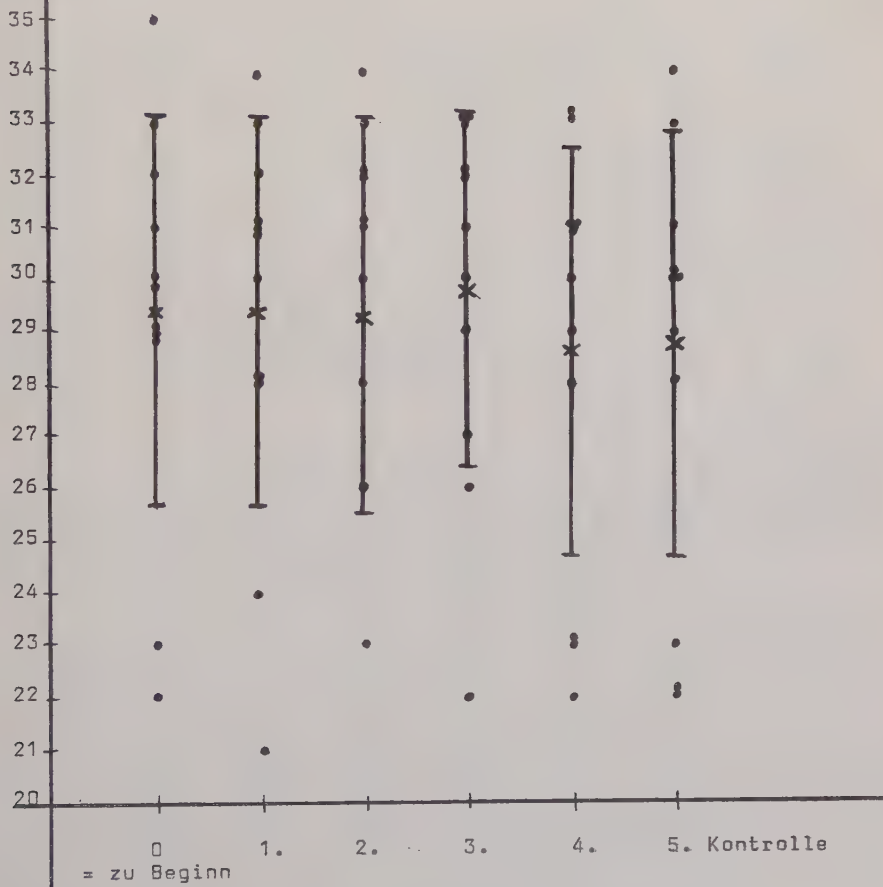
III.) Ergebnisse der Viskositätsbestimmungen (Angabe in Falleinheiten)

Patient	zu Beginn	nach 1Wo.	nach 2Wo.	nach 4Wo.	nach 8Wo.	zum Abschluß nach 3 Mon.
Fall 1: Sche	30	32	31	32	30	30
2: Schw	29	28	28	31	31	31
3: Er	33	33	32	33	31	30
4: Ho	29	28	26	26	23	22
5: Zi	29	31	30	32	31	30
6: Lü	31	31	32	29	29	29
7: Rei	30	30	33	33	33	33
8: Ga	35	34	34	33	33	34
12: Ka	32	31	31	30	28	28
13: Wi	23	24	23	22	22	22
15: Ro	22	21	22	27	23	23
errechneter Mittelwert:	29,4	29,4	29,3	29,8	28,6	28,8

(Von 5 Patienten - Fall 9, 10, 11, 14, 16 - konnte die Viskosität nicht gemessen werden).

Standardabweichungen der Viskositäts-Messungsergebnisse

Viskosität FE



IV.) Ergebnisse des Gehtestes:

Die angegebenen Zahlen sind die aus je drei Gehproben ermittelten durchschnittlichen schmerzfreien Gehzeiten in Sekunden:

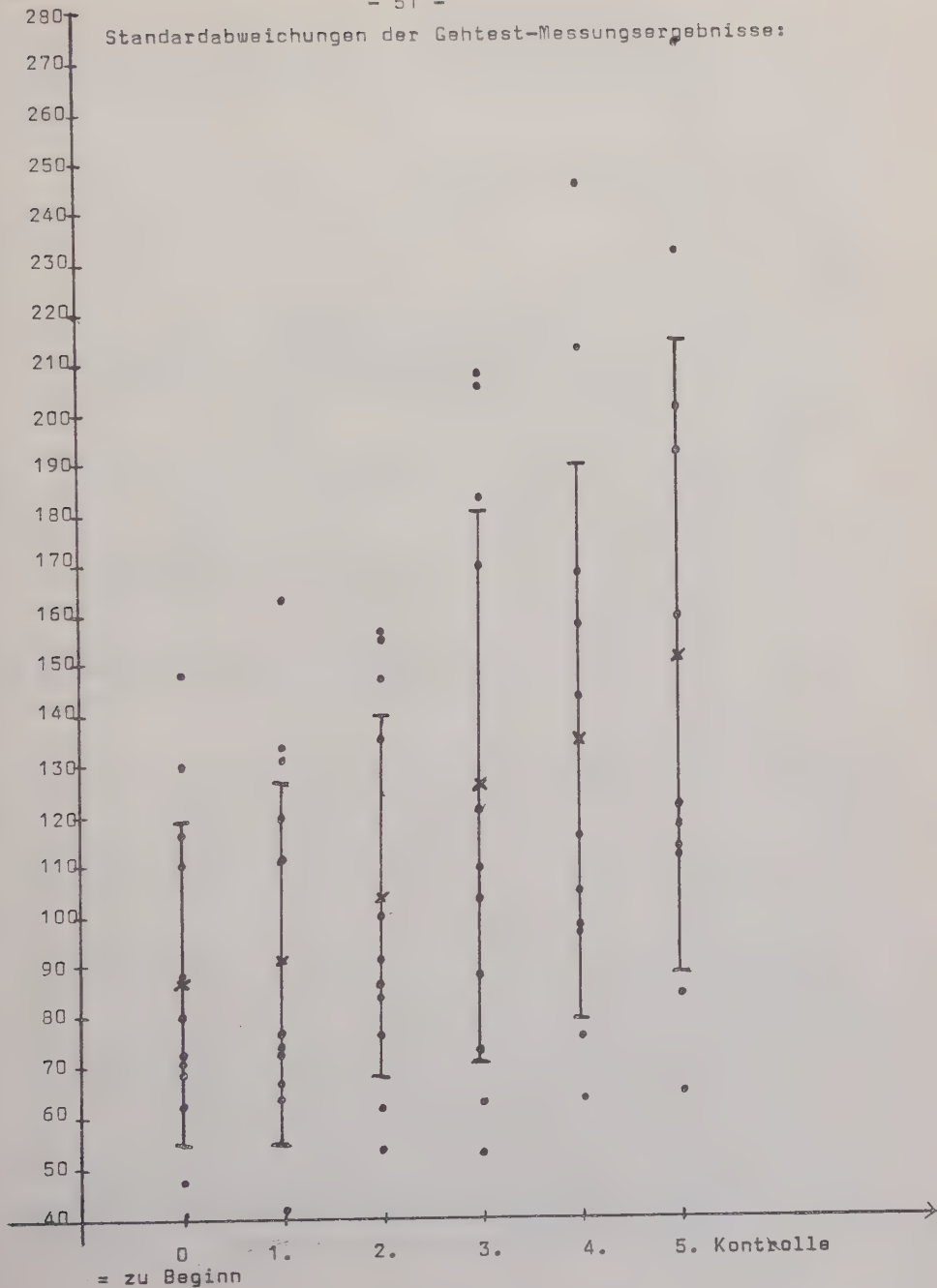
Patient	zu Beginn	nach 1Wo.	nach 2Wo.	nach 4Wo.	nach 8Wo.	zum Abschl nach 3 Mon
Fall 1:Sche	70	118	100	122	144	160
2:Schw	148	163	155	186	158	201
3:Er	116	131	147	170	169	194
5:Zi	80	78	91	104	116	118
6:Lü	110	111	135	209	214	233
7:Rei	130	134	156	206	246	274
8:Ga	47	41	54	53	59	60
9:Bl	55	64	62	63	76	85
10:Kn	62	67	86	98	97	114
13:Wi	71	76	94	110	98	113
16:Ba	68	74	76	73	105	122
errechneter Mittelwert:	87	91	104	126	135	152

(Von 5 Patienten - Fall 4, 11, 12, 14, 15 - konnte der Gehtest nicht durchgeführt werden).

sec.

- 51 -

Standardabweichungen der Gehstest-Messungsergebnisse:



V.) Ergebnisse der Oszillografie:

Im einzelnen sind die Ergebnisse der Oszillogramme den Krankengeschichten zu entnehmen. Im folgenden wird eine Zusammenstellung gegeben.

Keinerlei Veränderungen in den Oszillogrammen bei den 6 x erstellten Aufzeichnungen waren bei 7 Patienten (die Fälle 1, 4, 6, 7, 8, 9, 12) herauszufinden.

Einige Patienten, bei denen die Stenosen und Obliterationen in den großen Arterien unverändert geblieben sind, sich aber in den 3 Monaten ein funktionstüchtigerer Kollateralkreislauf ausgebildet hat, wiesen auch dementsprechende Verbesserungen in den Oszillogrammen auf:

Pat. Schw: O.I. bei höheren Druckstufen, am linken Oberschenkel Amplitudenerhöhung um 1 mm, nach Belastung erfolgte die Rückkehr auf Ruhewerte um 2 Minuten früher als vorher.

Bei Pat. Er zeigten sich größere Amplituden bei höheren Druckstufen als vorher; die Erholung nach Belastung ging rascher vor sich.

Pat. Zi: Amplitudenzunahme von $1/2$ mm bei beiden Unterschenkeln, nach Belastung verringerte sich die Erholungszeit um 1 Minute.

Bei Pat. Kn waren ebenfalls die Zeichen von Kollateraloszillationen stärker ausgeprägt.

Eine Verschlechterung entsprechend dem klinischen Bild zeigte das Oszillogramm bei Pat. Ka, bei dem sich die Oberschenkeloszillationen von 1,8 mm auf 1,0 mm reduzierten.

Gleichfalls eine Abnahme der Oszillationen um 1 - 1,5 mm am rechten Unterschenkel und des O.I. von 120 auf 80 mm/Hg, der Zunahme der Femoralisstenose zufolge, war bei Pat. Wi nachzuweisen.

Bei Pat. Ro besserte sich das Oszillogramm entsprechend dem Angiogramm in folgender Weise: Der O.I. lag zum Schluß bei 140 mm/Hg gegenüber vorher bei 120 mm/Hg.

Die re O'schenkel-Ableitung ergab 1 mm hohe Amplituden gegenüber 0,5 mm vorher, die li O'schenkel-Ableitung 3,5 mm gegenüber vorher 2 mm, die Belastungshyperämie dauerte 2 - 3 Min. gegenüber ausgangs 4 - 5 Minuten.

Und schließlich auch bei Pat. Ba nahmen die Oszillationen im Verlauf der einzelnen Kontrollen bis zum Schluß an Amplitude allmählich zu, was ebenfalls der arteria-poplitea-Wiedereröffnung entsprach.

Diskussion der Ergebnisse

I.) Plättchenagglutinationstest (PAT):

Der Tabelle der Meßergebnisse des PAT ist zu entnehmen, daß sich während des Kontrollzeitraumes kaum eine Änderung in der Stufeneinteilung ergeben hat, daß sich also die Aggregationsneigung der Thrombozyten während der Anginin-Gabe nicht verändert hat. Es ist auch kein Unterschied in den Meßwerten festzustellen bei jenen Patienten, deren Gefäßleiden unverändert geblieben war oder sogar verschlechtert wurde im Vergleich zu denjenigen Fällen (15, 16), bei denen aufgrund angiografischer Befunde während der Behandlung ein thrombolytischer Prozeß stattgefunden haben muß.

Mit Ausnahme von drei Patienten (die Fälle 1, 2, 4) kamen die Übrigen bereits mit einem mehr oder weniger über die Norm erhöhten PAT-Wert in unsere Behandlung als Ausdruck ihrer gesteigerten Plättchenagglutinationsbildungstendenz.

Bis zum Ende der dreimonatigen Anginin-Therapie konnte kein einziger PAT-Wert normalisiert werden.

Die Stufeneinteilung in 5 Stadien nach Beurteilung der Präparate unter dem Mikroskop mit 160-facher Vergrößerung erfolgte nach Breddins und Baukes angegebenen Kriterien:

- Stufe 1: Die Thrombozyten zeigen vor und nach Rotation gleiches Verhalten: Überwiegend einzeln liegende Plättchen, kaum Aggregate.
- Stufe 2: Bei den rotierten Präparaten findet sich eine relativ geringgradige Zunahme der reversiblen Aggregate bei vorwiegend einzeln liegenden Plättchen; irreversible Aggregate sind selten.
- Stufe 3: Nach der Rotation sind zahlreiche reversible neben irreversiblen Aggregaten zu erkennen; deutliche Verminderung der einzeln liegenden Plättchen.
- Stufe 4: Im rotierten Plasma überwiegen zahlenmäßig die irreversiblen Aggregate bei starker Verminderung der einzeln liegenden Plättchen.

Stufe 5: Hier sind nach der Rotation fast alle Thrombozyten agglutiniert (=irreversibel miteinander verschmolzen unter Verlust der Einzelstruktur).

Die Stufen 1 und 2 werden als normal bezeichnet, die Stufen 3 bis 5 als pathologisch angesehen im Sinne einer gesteigerten Aggregations- bzw. Agglutinationstendenz.

Die Begriffe reversible und irreversible Aggregation seien noch zu klären:

Im Rahmen der viskösen Metamorphose kommt es aus der Zirkulationsform der Thrombozyten, flache Scheibchen, zu morphologischen Veränderungen und Pseudopodienbildung. Die ausgestreckten Fortsätze der einzelnen Thrombozyten verflechten und verfilzen sich ineinander (Fonio: 22), es kommt zur Aggregation und zur irreversiblen Verschmelzung der einzelnen Thrombozyten untereinander (Agglutination). Reversible Aggregate lassen sich durch Schütteln wieder auflösen, die Plättchen lagern aneinander ohne Struktur- und Funktionsverlust. Irreversible Aggregation (Agglutination) bedeutet bei nicht mehr aufzulösender Verschmelzung der Plättchen Verlust ihrer Einzelstruktur und Funktion (Breddin 12).

Welche Überlegungen und Beobachtungen haben überhaupt zu einem Thrombozytenagglutinationstest geführt, welche Aussagekraft besitzt er hinsichtlich eines pathologischen Gefäßgeschehens und wodurch ist die Agglutinatbildung von Plättchen hemmend oder fördernd zu beeinflussen?

Auf diese Fragen soll zum Verständnis des PAT im folgenden etwas eingegangen werden.

Neben den verschiedenen endogenen und exogenen Faktoren, die eine Arteriosklerose auslösen können, ohne daß man genau weiß, wie diese einzelnen Faktoren ineinander greifen, scheint seit den Forschungsergebnissen von Eberth und Schimmelbusch, Aschoff und Morawitz, R. Jürgens und vielen anderen der Thrombozytenagglutination für die Entstehung der Thrombose eine entscheidende Bedeutung zuzukommen. Nach Büchner (15) sind primär entstehende Thromben Plättchenthromben und die Plättchenagglutinatbildung ist das "Essentielle des Thrombus".

Mustard und Mitarb. (47) sehen in der Bolagerung von Thrombozyten an der Gefäßwand einen möglichen frühen, wenn nicht wesentlichen Mechanismus für die Entstehung der Arteriosklerose, nachdem sie in ausgedehnten Untersuchungen eine gesteigerte Plättchenadhäsivität, eine verkürzte Plättchenüberlebenszeit und einen erhöhten Plättchenumsatz bei Arteriosklerosekranken nachweisen konnte. Über eine Steigerung der Agglutinationsbereitschaft der Thrombozyten bei 90 % der sicher Arteriosklerosekranken und bei allen unbehandelten frischen Herzinfarktpatienten berichten Breddin und Bauke (11, 12).

Unter einem großen Kollektiv, bei dem sie den PAT durchführten, fanden sie auffällige, statistisch auswertbare Unterschiede zwischen Normalpersonen und Gefäßkranken. Besonders hoch war der Prozentsatz abnormer PAT-Befunde bei Adipösen und Diabetikern sowie bei manifest Gefäßkranken, nämlich annähernd 70 %. Bei Kranken mit frischer Thrombose oder Embolie, war eine über die Norm gesteigerte Plättchenaggregationstendenz bei mehr als 85 % zu verzeichnen und bei Herzinfarktpatienten war bei 70 - 80 % ein erhöhter PAT festzustellen. Bei jungen Normalpersonen war ein pathologischer Ausfall des Testes selten, während mit zunehmendem Alter auch bei klinisch Gesunden die Zahl der abnormen Befunde anstieg, so daß bei den 50 - 59-jährigen zu 50 % erhöhte PAT-Werte resultierten.

Aufgrund dieser interessanten Ergebnisse ziehen Breddin und Bauke den Schluß, daß sich ein akuter Gefäßprozeß stets durch einen pathologischen PAT ausweise, wenn auch andererseits ein abnormer PAT nicht spezifisch auf eine Gefäßerkrankung hinweisen muß, weil auch bei akuten Infekten, Karzinomen, Leberzirrhose und ganz besonders beim nephrotischen Syndrom in ihren Untersuchungen gesteigerte PAT-Werte gefunden wurden.

Überlegungen zur Plättchenaggregat-Entstehung:

Wie kommt die Plättchenagglutination überhaupt zustande, welche Faktoren sind dafür verantwortlich zu machen?

Man postuliert einen plättchenaggregierenden Plasmafaktor (PaF), ohne diesen jemals isoliert dargestellt zu haben. Nach umfangreichen Untersuchungen vertritt Breddin (12) die Auffassung, daß es sich beim PaF um ein Fibrinogenderivat handelt, das unter Mitwirkung eines proteolytischen Enzyms vom MG 18000 - 20000, dem er den Namen Aggregin gibt, im Plasma entsteht. Zu den Aktivatoren dieses Systems zählt er Glaskontakt, Kaolin, ADP, ATP, Adrenalin, Histamin, Thrombin, Kollagen, Kinine, unter Umständen noch Heparin, das nur lockere reversible Aggregate induziert. Daneben sind Ca^{++} und Mg^{++} für die Plättchenaggregation notwendig, wobei nach Breddins eigenen Untersuchungen als auch nach Born und Cross (8) Ca^{++} bei der ADP-induzierten Aggregation durch Mg^{++} ersetzt werden könne.

Wichtig für die Thromboseentstehung ist die Tatsache, daß auch der Kontakt mit verletztem Endothel, besonders im arteriellen Bereich, zur Aktivierung des PaF führt. Breddin (12) setzt in seiner auf eigene Untersuchungen basierenden Hypothese fort, daß die plättchenaggregierende Aktivität sobald verschwindet als sich die Endothellücken durch Bildung neuer Zellen geschlossen haben. So erklärt er auch das Fortschreiten eines Gefäßprozesses bei einem chronisch Gefäßkranken mit einer ständig aufrechterhaltenen Aktivierung des PaF, was seiner Ansicht nach wiederum zu einer gesteigerten Ablagerung von Thrombozytenmaterial an der veränderten Gefäßwand führt und folglich ein circulus vitiosus aufrechterhalten wird.

Aggregationsbeeinflussende Substanzen:

Man kennt verschiedene Substanzen, sowohl körpereigene Stoffwechselprodukte als auch synthetische Stoffe, die die Bereitschaft der Plättchen zur Zusammenlagerung im Sinne einer Förderung oder Hemmung zu beeinflussen vermögen.

Zu den aggregationsfördernden Stoffen zählt man in Ergänzung zu den obengenannten Aktivatoren des PaF das bereits erwähnte Heparin, das nach i.v.-Injektionen von 5000 - 10000 E bis zur völligen Elimination aus dem Organismus zu einem gesteigerten PAT führt. Verschiedene Untersucher beschäftigten sich mit dem Einfluß von langkettigen und gesättigten Fettsäuren auf Thrombozyten-Agglutinat-Bildung. Unter anderen konnten dabei Kerr, Pirrie und Bronte-Stewart (36) den Nachweis erbringen, daß Phosphatidinsäure, Phosphatidylserin und Phosphatidyläthanolamin reversible Aggregation bewirken, während Sphingomyelin und Lysolecithin irreversible Aggregation verursachen. Breddin akzeptiert diese in-vitro-Ergebnisse und stellt seine in-vivo-Untersuchungen daneben, die ergeben haben, daß sich nach peroraler Zufuhr von Fetten mit einem hohen Anteil hochungesättigter Fettsäuren eine kurzfristige Normalisierung eines gesteigerten PAT ergeben haben.

Für die Prophylaxe einer bei einem gesteigerten PAT Thrombosegefährdung scheinen von weit größerer Bedeutung diejenigen Substanzen zu sein, die vielfältigen Untersuchungen zufolge hemmend auf die Plättchenaggregation einwirken. Zu den wichtigsten Hemmstoffen zählt man AMP, Epsilon-Aminocapronsäure (EACA), Adenosin und verschiedene Adenosinderivate (Born, Haslam, Goldman, Lowe:9), Chinin, Procain, Kokain, Chlorpromazin, Reserpin, Zitrat und EDTA. Grundsätzlich kommen solche Stoffe in Frage, die entweder ihren Angriffspunkt an den Plättchen selbst haben (Stoffwechselhemmer, Ca^{++} -, Mg^{++} -bindende Stoffe) oder an den plättchenaggregierenden Plasmaproteinen hemmend eingreifen oder als ADP-Antagonisten wirken.

Auf der Suche nach aggregationshemmenden Medikamenten haben sich unter den üblich applizierten Thrombosepropnylaktika als PAT-normalisierende Substanzen mehr oder weniger wirksam erwiesen: Cumarinderivate, z. B. Marcumar, hatten nach Breddins Erfahrungen einen nur minimal hemmenden Einfluß; bei 77 % der untersuchten Patienten blieb der PAT nach Marcumar-Gabe völlig unbeeinflusst. Ebenfalls einen mäßigen, nur vorübergehenden PAT-normalisierenden Effekt konnte er mit hohen Dosen Ronicol und essentiellen Phospholipiden, i.v. und oral angewandt, beobachten. Verschiedene Nikotinsäurepräparate haben in Breddins in-vitro-Versuchen

eine Aggregationshemmung gezeigt. Unter den entzündungshemmenden Medikamenten, die schon von verschiedenen Autoren auf ihre Wirkung als Aggregationshemmer untersucht wurden, schreibt Breddin aufgrund seiner in-vitro- und in-vivo-Versuche lediglich Acetylsalizylsäure (= Aspirin) und Gentamidon (Dimethylaminophenazongentisat) einen PAT-normalisierenden Effekt zu, der allerdings einige Tage nach Absetzen des Medikamentes wieder verloren geht. Schließlich wurde noch der Einfluß von Streptokinase, Urokinase, Plasmin, allgemein der Fibrinolyse, auf die Thrombozytenagglutination von Krzywanek, Gebauer und Breddin (39) geprüft. Dabei stellte sich heraus, daß die entstehenden Fibrinogenspaltprodukte für die gehemmte Plättchenaggregatbildung verantwortlich sind. Auch Kowalski und Mitarb. (38), Kopeć und Mitarb. (37) und Cronberg (16) machten die Beobachtung, daß Fibrinogenspaltprodukte die ADP- oder Thrombin-induzierte Plättchenaggregation hemmen.

Bei der Testung von Pyridinolcarbamat ("Anginin") mit seinem für uns noch unbekanntem Angriffspunkt seiner Wirkung war es für uns interessant, herauszufinden, ob und in welchem Ausmaß diese Verbindung einen Einfluß auf die Aggregationstendenz der Thrombozyten ausübt, was sich durch eine Änderung im Plättchen-Aggregations-Test (PAT) nach Breddin ausdrücken müßte.

Wie aber die Meßergebnisse zeigen, ergaben sich keine Änderungen im Verhalten der Thrombozyten während und nach der Anginin-Gabe.

Insofern können wir die Aussage Bachmanns (2), der dem Anginin einen Plättchenaggregationshemmungseffekt zuspricht, nicht bestätigen.

II.) Plättchen-Adhäsivitäts-Index:

Die Ergebnisse des PAI entsprechen in etwa denen des PAT insofern, als sich, von minimalen Schwankungen abgesehen, die im Bereich der Messungsfehlergrenze liegen, keine signifikanten Änderungen im Verlauf der Behandlung ergeben haben.

Ebenfalls wie bei den PAT-Ergebnissen kann man bei den PAI-Werten keinen Unterschied erkennen, ob das Gefäßgeschehen während der Behandlung unverändert geblieben, sich verschlechtert (Fälle 12 und 13) oder, wie in den Fällen 15 und 16, gebessert hat.

Schon zu Beginn der Behandlung wiesen unsere Kontrollpatienten einen mehr oder weniger erhöhten PAI auf; der Normalwert wurde von Breddin zwischen 0,7 und 1,4 angegeben.

Wie bereits erwähnt, versteht man unter Thrombozyten-Adhäsion die Fähigkeit der Plättchen, an fremden Oberflächen aber auch in vivo an verletzter oder intakter Gefäßwand oder an blutfremdem Zellmaterial zu haften. Bei unseren Patienten lag also von vorneherein als Ausdruck ihrer angiopathischen Lage eine gesteigerte Adhäsionstendenz vor.

Es ist naheliegend anzunehmen, daß eine erhöhte Klebrigkeit der Blutplättchen für die Entstehung von Thrombosen von Bedeutung ist. So haben viele Untersuchungen, u. a. die von Murphy und Mustard (46) eine Steigerung der Plättchenadhäsivität bei verschiedenen thromboembolischen Erkrankungen festgestellt.

Obwohl in ihrer Wirkungsweise verwandt, sind die beiden Phänomene Aggregation und Adhäsion als unterschiedliche Vorgänge erkannt worden, da sie von verschiedenen Faktoren gehemmt oder gefördert werden können. Breddin hat ebenfalls bei Arteriosklerosekranken eine gesteigerte Adhäsivität gefunden, er erklärt dies aber durch das Anhaften spontan aggregierter Plättchen. Überdies erscheint ihm der Einfluß der Thrombozytenaggregation und -agglutination von weit größerer Bedeutung für die Thromboseentstehung (12).

Besondere Bedeutung mißt Breddin seiner Methode bei der Bestimmung vermindelter Adhäsivität bei, während er einem erhöhten PAI kritisch gegenübersteht; denn es sind auch bei seiner Methode unter den gezählten adhäsiven Plättchen sowohl einzeln liegende

als auch in Aggregate zusammengelagerte enthalten. Und Breddin liegt viel daran, diese beiden Begriffe und Phänomene streng voneinander zu trennen. So mußte er auch u.a. Owrens, Helles und Üdegaard (48) mitgeteilte Ergebnisse revidieren, indem er wiederholt beim von-Willebrand-Syndrom wohl einen maximal gesteigerten PAT-, jedoch einen stark herabgesetzten PAJ-Befund erheben konnte.

Nach vielfältigen Experimenten mit seiner PAJ-Methode kann Breddin (12) berichten, von welchen Faktoren und Substanzen die Plättchen-Adhäsivität entweder hemmend oder fördernd beeinflußt werden kann: Neben einer PH- und Temperaturabhängigkeit der Adhäsivität wurde erkannt, daß EDTA, $MgCl_2$, Humanfibrinogen "Behring" hemmend auf die Adhäsionstendenz wirken. Kaum Einfluß im Sinne einer abnehmenden Haftneigung der Plättchen scheint Heparin zu haben, im Gegenteil steigt zunächst nach i.v.-Injektion der PAJ etwas an. Auch Marcumar oder Gerinnungsdefekte vermögen einen erhöhten PAJ nicht herabzusetzen, ein Beweis, daß Thrombozytenhaftung nicht vom Gerinnungssystem abhängig ist.

Verminderte Adhäsivität ist fast durchweg zu beobachten bei verschiedenen Thrombozytopathien, Leberzirrhose, Urämie.

Eine Steigerung der Haftungstendenz der Plättchen wurde stets bei Versuchspersonen nach körperlicher Belastung gemessen, und zwar im Durchschnitt eine Steigerung von 70 % gegenüber dem Ruhewert.

Trotz eifriger Bemühungen in Experimenten, die Bedeutung einer gesteigerten Plättchenadhäsivität auf Thromboseentstehung zu ergründen, ist man noch zu keiner sicheren Entscheidung gekommen.

Dennoch griffen wir den PAJ-Test bei unserer ersten Testung von Pyridinolcarbamat auf, um während der Behandlung zumindest Vergleichszahlen im Sinne einer eventuellen Aufwärts- oder Abwärtsbewegung zu erhalten, was jedoch bei Betrachtung der Meßergebnisse nicht festgestellt werden konnte.

In diesem Sinne stimmen wir mit R.S. Henry (23) überein, der auf dem 1. Internationalen Symposium über Atherogenese, Thrombogenese und Pyridinolcarbamat-Behandlung in Tokio seine Beobachtungen mitteilte, daß Anginin keine Wirkung sowohl auf Blutgerinnung als auch auf Plättchen-Adhäsivität habe.

III. Viskositätsbestimmung

Allgemeines zur Viskosität des Blutes:

Als einer der Faktoren, die bei der obliterierenden Angiopathie eine begünstigende Rolle spielen, kann auch die erhöhte Zähigkeit des Blutes angesehen werden. Swank (68) zieht sogar in Erwägung, ob nicht von vorneherein gesunde Leute mit einer relativ hohen Blutviskosität zu frühzeitigen Gefäßverschußkrankheiten disponiert seien, obwohl zunächst in einem normalen Gefäßsystem ein hoher Sicherheitsfaktor gegen Viskositätserhöhungen enthalten sei. Da aber erhöhte Viskosität mit einer verlangsamten Blutströmung einhergeht und herabgesetzte Blutströmung mit zu den auslösenden Ursachen von Thrombenbildung nach Aschoffs Theorie (1) gezählt wird, kann eine ständig erhöhte Blutzähigkeit im Laufe der Zeit doch zur Gefäßobliteration führen.

Welche Causalitäten werden für eine Blutviskositätserhöhung diskutiert? Dintenfass (19) bezeichnet nachfolgende Erkrankungen als sogenannte "Hohe-Blut-Viskositäts-Syndrome":

Diabetes, Hypercholesterinämie, Leukämie, Tumoren, Polycythämia vera, Hyperfibrinogenämie, Makroglobulinämie u. a. Diese Erkrankungen sind charakterisiert durch eine oder mehrere der nachstehenden Erscheinungen:

1. hohe Plasmaviskosität
2. Über die Norm erhöhte Erythrozyten-Konzentration
3. erhöhte Leukozyten-Konzentration
4. hohe innere Viskosität der roten Blutkörperchen
5. vermehrte Aggregation der Erythrozyten.

Dintenfass beschreibt die unmittelbaren Auswirkungen dieser eben genannten Blutveränderungen als lokalisierte Blutstase, Plättchenaggregation, Kapillarverschuß, Hypoxie, Anoxie, Acidose, Nekrose, schließlich dann Thrombose und Infarkt.

Viskositätsbestimmende Faktoren:

In den resultierten Viskositätswerten sind verschiedene Faktoren enthalten, die mit ihrem mehr oder weniger hohen Anteil dazu beitragen, daß das Blut eine geringe oder hohe Viskosität aufzuweisen hat. Diese sind: Hämatokrit, Erythrozyten-Aggregate, Thrombozyten-Aggregate, innere Viskosität der roten Blutkörperchen, Leukozytengehalt, Inhaltsstoffe des Plasmas wie Cholesterin, Lipide, Makroglobuline und deren Löslichkeits- oder Polymerisationsbereitschaft, sonstige Proteine, Fibrinogengehalt (7, 19).

Diese die Blutviskosität tragenden Parameter werden aber wiederum einzeln oder einige zusammen beeinflußt von sogenannten äußeren Faktoren. Diese sind u. a. Blut-PH-Wert, Temperatur, Druck, Gefäßdurchmesser, Blutströmungsgeschwindigkeit, Art der Strömung (laminar oder turbulent), Beschaffenheit der Gefäßwände.

Einige Beispiele des Zusammenwirkens dieser äußeren Faktoren mit jenen Viskositätsparametern mögen die Komplexität herausstellen und die Schwierigkeit, im einzelnen diesen oder jenen Faktor bei der Änderung des ganzen Systems zu erkennen:

Dintenfass und Rozenberg (20) berichten über Viskositätserhöhungen bei hohen SG, die entweder einer Hämatokrit- oder einer Plasma-viskositäts-Erhöhung mit ihren verschiedenen Möglichkeiten zuzuschreiben sei, während bei niedrigen SG vermehrte Aggregatbildungen der Erythrozyten die Ursache einer Viskositätserhöhung sei. Im allgemeinen beeinflusse die SG sowohl die Aggregation der Erythrozyten und der Plättchen als auch die innere Viskosität der roten (18, 20).

Letztere ist wiederum einerseits vom Inneren, andererseits von der Beschaffenheit der Erythrozytenmembran (glatt oder gezahnt) abhängig.

Der Gefäßdurchmesser wirkt sich teils auf die Aggregationsbereitschaft der Erythrozyten aus, die bei größeren Gefäßen erniedrigt ist, teils wird die Viskosität bestimmt von der plasmatischen Zone, die ihrerseits wieder vom Gefäßdurchmesser abhängt (18, 19). In diesem Zusammenhang sei noch zu erwähnen, daß bekanntlich die Blutströmung in den Gefäßen charakterisiert ist durch ein Geschwindigkeitsprofil, so daß entlang der Achse des Gefäßes eine Nullgeschwin-

digkeit und entlang der Wand die maximale Geschwindigkeit vorliegt, und daß sich die größte Anzahl der einzelnen und zusammengeballten Erythrozyten in Achsennähe ansammeln. Infolgedessen herrscht in den größeren eine stärkere Strömung und geringere Viskosität (18,19).

Viskositätsbeeinflussende Maßnahmen:

Verschiedene Untersuchungen haben sich mit der Frage beschäftigt, durch welche Maßnahmen die Viskosität zu beeinflussen sei. Lüthy und Mitarb. (7) berichten über Ergebnisse nach Infusionen von niedermolekularem Dextran in vivo und in vitro, folglich über den Einfluß der Plasmabestandteile auf die Voll-Blutviskosität. Durch Bestimmung der Viskositätsdifferenz zwischen Vollblut und defibri-niertem Blut fanden sie, daß diese Unterschiede die Differenz zwischen Serum- und Plasma-Viskosität überstiegen, und folgerten daraus, daß im Vollblut Interaktionen zwischen Erythrozyten und Plasmabestandteilen anzunehmen seien. (So kommt also noch ein wei-terer, nicht isolierbarer, aber die Blutviskosität mitbestimmender Faktor hinzu).

Ausgehend von den Beobachtungen, daß der Genuß fetter Speisen von einem Anstieg der Erythrozytenaggregation und demzufolge einer erhöhten Blutviskosität gefolgt ist, stellte Swank (68) Versuche mit streng fettarmer Diät an. Er kam dabei zu dem Ergebnis, daß tatsächlich bei Patienten mit einer relativ hohen Blutviskosität nach monatelang eingehaltener fettarmer Kost normal niedrige Viskositätswerte zu erreichen sind.

In derselben Arbeit machte Swank noch auf weitere interessante Erscheinungen aufmerksam: Er konnte feststellen, daß nach einigen Minuten intensiven körperlichen Trainings bei Gesunden Hämatokrit und Viskosität anstiegen, während auf der anderen Seite eine durchschnittliche oder leichte Aktivität durch ein Fallen der Viskosität gefolgt sei. Außerdem konnte er bei Gefäßgesunden eine tageszeitabhängige Viskositätsänderung beobachten, das heißt, daß die Viskosität auf höchste Werte ansteigt direkt nach dem Aufste-hen am Morgen, wiederum spät abends, die niedrigsten Werte würden um die Mitte des Tages erreicht.

An medikamentösen Maßnahmen, eine erhöhte Viskosität zu beeinflussen, wurden vor allen Dingen die der Antikoagulantien in Erwägung gezogen, unter diesen wurde die Heparinwirkung auf die Viskosität wiederholt untersucht. Von kaum ins Gewicht fallender Viskositätsabnahme nach i.v.-Injektion von 5000 E Heparin bei einer Anzahl gesunder Versuchspersonen berichtet Watson (74). In dieselbe Richtung gehen auch die Beobachtungen Swanks (68), der einige Monate lang tägliche subcutane Heparin-Injektionen verabfolgte, und zwar in einer Dosis, die ausreichen würde, die Gerinnungszeit 6 - 8 Stunden nach der Injektion zu verdoppeln oder verdreifachen; trotzdem blieb die Viskosität bei seinen zehn an Hohen-Viskositäts-Syndromen leidenden Versuchspatienten über den ganzen Beobachtungszeitraum (2 - 6 Monate) unverändert hoch. Dintenfass und Rozenberg (20) studierten die Viskositätsveränderungen an zwei Herzinfarktpatienten nach einer i.v.-Injektion von 5000 E Heparin und fanden bei einem Patienten eine regelmäßige langsame Viskositätsabnahme, während sie beim anderen Patienten bereits 50 Minuten post injectionem einen gegenüber vorher zweifach erhöhten Viskositätswert feststellen mußten. Zur Erklärung dieses Phänomens stützen sie sich auf Beobachtungen Smiths, Smiths und Van Korffs (65, 66), daß durch Heparin fällbare Eiweißfraktionen sowohl bei verschiedenen Krankheiten als auch bei gesunden Personen vorkommen, und sie geben selbst an, daß möglicherweise Heparin einen Einfluß auf die Bildung verschiedener Makroproteine ausübt, was wiederum verantwortlich zu machen sei für die Erhöhung der Plasmaviskosität oder einer vermehrten Aggregation der roten Blutkörperchen.

Wie sich nun das auf die Vollblutviskosität bisher noch nicht getestete Pyridinolcarbamat "Anginin" verhalten würde, sollte auch Gegenstand meiner Untersuchungen sein. Es wurde in Erwägung gezogen, ob Anginin auf einer der oben angegebenen viskositätsbestimmenden Faktor einen Einfluß ausüben könnte, was sich in einer Änderung des in Fall-Einheiten gemessenen Gesamtviskositätswertes ausdrücken würde.

Betrachtet man den errechneten Mittelwert der Viskositäts-Messungswerte von 11 Patienten, so sieht es aus, als ob im Verlauf der Kontrollperiode eine leichte Abnahme zu verzeichnen sei, allerdings steigen die Durchschnittswerte nach 4 Wochen um 0,4 F.E. gegenüber dem Anfang an, erst ab 8. Woche ist wieder ein Abfall um 0,6 - 0,8 F.E. gegenüber den Ausgangswerten festzustellen. Die Änderungen sind dennoch so gering, so daß man nicht von einem viskositätsbeeinflussenden Effekt Anginins sprechen könnte.

In der Anginin-Literatur konnte nichts über Viskositätsänderungen nach Anginin-Applikation gefunden werden. Lediglich über die Gerinnungszeit und fibrinolytische Aktivität, die durch Anginin unverändert geblieben sein soll, berichtete Miyao (45).

IV.) Oszillografie:

Bezüglich der Auswertung und Beurteilung der Oszillogramme sind noch folgende Erklärungen nötig:

Die Amplitude der aufgezeichneten Oszillationen hängt von verschiedenen Faktoren ab, weshalb sich keine Normalwerte für die Höhe der Ausschläge angeben lassen. Durch die Registrierung an symmetrischen Stellen lassen sich jedoch aus Seitenunterschieden Schlüsse ziehen über die Durchblutung der Extremitäten.

Die Höhe der Amplitude als auch die Pulsform werden zur Beurteilung herangezogen. Von methodischen Fehlerquellen, ungleiche Weichteilverhältnisse, verschieden feste Anlage der Manschette, abgesehen sind beim Gefäßgesunden an symmetrischen Stellen die Amplituden annähernd gleich hoch, ebenso sind sie an Ober- und Unterschenkeln etwa gleich hoch. Charakteristisch ist es auch beim Gesunden, daß man schon bei hohen Druckstufen, 160 und 140 mmHg gute Oszillationen erhält. Eine ausgesprochene Amplitudenabnahme von Ober- zu Unterschenkel weist auf ein organisches Strombahnhindernis hin, und umgekehrt spricht ein annäherndes Gleichbleiben oder sogar Größerwerden der Ausschläge von proximal nach distal dafür, daß die Arterien zwischen den Meßstellen weitgehend durchgängig sind.

Die Beurteilung der Pulsform liefert einen sicheren Hinweis auf Kollateralosozillationen, d. h. also auf durch Kollateralgefäße überbrückte Obliterationen. Diese Oszillationen sind nämlich nicht nur durch kleinere Amplituden, sondern auch durch einen trägen Anstieg und Abfall sowie eine Rundung ihrer Gipfel gekennzeichnet. (Hess: 26).

Der Wert der Belastungsozillografie ist darin zu sehen, daß sie 1. durch den Kurvenverlauf zeigt, ob eine Stenose bei kräftiger Mehrdurchblutung (Arbeitshyperämie) bereits die Blutströmung so stark behindert, daß eine Mangel durchblutung resultiert. Zum 2. erhält man Aufschluß über den Kompensationsgrad der Verschlüsse, indem man die Zeitdauer beachtet vom Ende der Belastung bis zur Rückkehr der Oszillationen auf Ruhewerte. Daran ist die Leistungsfähigkeit des Kollateralkreislaufes zu messen. Ein gut kompensierter Femoralisverschluß hat nach Schoop's Angabe (53) eine Erholungszeit von 2 - 6 Minuten.

Eine Erklärung des Oszillometrischen Index (als O.I. abgekürzt in den Krankengeschichten angegeben) steht noch aus:

Mit dem Übergang vom gestauten in den ungestauten systolischen Druck erreichen die pulsatorischen Ausschläge ihr Maximum, weil nämlich dort der Blutdruck die Arterien unter der Manschette mit abnehmenden Manschettendruck zur Entfaltung bringt (Hess 26). Der Andruck, bei dem also die maximalen Ausschläge zustande kommen, wird als O.I. bezeichnet. Der O.I. liegt etwa im Bereich des ungestauten systolischen Druckes, der normalerweise an der unteren Extremität etwas höher und seitengleich ist (Hess: 26).

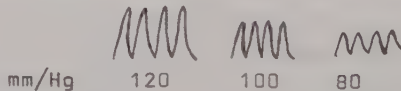
Zusammenfassend sollen noch einmal die wichtigsten Kriterien zur Beurteilung eines Oszillogrammes angegeben werden:

1. Der O.I.: Bei einer Rechtsverschiebung, d. h. bei einer Verlagerung nach niedrigeren Druckwerten, besonders im Vergleich zur kontralateralen Seite, ist die Diagnose einer stenosierenden Arteriopathie proximal der Meßstelle gerechtfertigt (Hess: 2)
2. Die Höhe der Ausschläge ist relativ. Nur mit Einschränkungen kann man "Normalwerte" angeben (nach Hess: 26 bei 50 wahllos ausgesuchten Gefäßgesunden ermittelt):

Fußrücken	1,4 mm	(1	-	3	mm)
Knöchelgegend	4,6 mm	(1,5	-	9	mm)
Unterschenkel	11,2 mm	(5	-	20	mm)
Oberschenkel	9,1 mm	(5	-	17,5	mm)

Durch arterielle Stenosen und Obliterationen werden die Ausschläge kleiner oder verschwinden ganz. Am besten ist der Vergleich mit den entsprechenden Werten der anderen Seite heranzuziehen, vorausgesetzt, daß nicht auch dort Obliterationen vorliegen.

3. Beurteilung der Form: Die normalen Oszillationen sind im systolischen Druckbereich durch einen steilen Anstieg und Abfall gekennzeichnet:



(Beispiel nach Hess: 25)

Kollateraloszillationen distal von Obliterationen großer Arterien haben neben einer kleineren Amplitude auch charakteristische Formveränderungen: Ähnlichkeit mit einer halben Sinuskurve; nämlich abgerundete Gipfel, träger Anstieg und Abfall, Winkel am Fußpunkt stumpfer (Hess: 25, 26):



Oben angeführten Gesichtspunkten Rechnung tragend, erfolgte auch meine Auswertung der Oszillogramme.

Das Ergebnis läßt erkennen, daß beim Vergleich dieser Oszillogramme mit den Angiogrammen der Oszillografie eine relativ hohe diagnostische Aussagekraft zukommt.

V.) Gehtest:

Während der Beobachtungszeit hat sich beim Gehtest eine durchwegs kontinuierliche Zunahme der schmerzfreien Gehstrecke ergeben, bei einem Patienten mehr, beim anderen weniger. Wenn man die Werte zum Abschluß mit denen zu Beginn der Behandlung vergleicht, dann ist im Durchschnitt ein Plus an schmerzfreier Gehzeit von 75 % zu verzeichnen. Die höchste Zunahme von 130 % konnte bei einem Patienten festgestellt werden, bei dem allerdings Anginin, angiografisch und oszillografisch nachgewiesen, keinen Erfolg erbrachte. Dasselbe liegt bei weiteren zwei Patienten vor, die ihre Claudication time um 110 % verlängern konnten. Dem-gegenüber konnte Patient Ba (16. beschriebener Fall), bei dem sich nach 3 Monaten eine verschlossene arteria poplitea um 5 cm wieder öffnete, "nur" einen Zuwachs von 80 % an schmerzloser Gehzeit verzeichnen. Aber auch Pat. Wi (Fall 13), bei der sich das Gefäßgeschehen sogar verschlechtert hatte, zeigte eine Zunahme von 60 %. Die minimalste Verlängerung der Claudication time war 35 %, bei einem Patienten, dessen Gefäßprozeß unverändert geblieben war.

Daß man die Ergebnisse des Gehtestes nicht als Kriterium eines therapeutischen Erfolges heranziehen kann, geht daraus klar hervor. Es kann eher gesagt werden, daß bei allen Patienten ein Trainings- und bzw. oder ein psychischer Faktor im Spiele ist. Aufgrund der Tatsache, daß eine wiederholte kräftige Steigerung der Blutströmungsgeschwindigkeit, wie sie bei Muskeltätigkeit zustande kommt, ein wirkungsvoller Reiz für das Wachstum von Kollateralgefäßen darstellt, wird dem Gefäßkranken als einfachste und effektivste therapeutische Maßnahme die aktive Bewegungsübung dringend empfohlen. Durch regelmäßig durchgeführte Gehübungen wird die Entwicklung eines funktionsfähigen Ersatzkreislaufs getragen und gefördert, und ein gut ausgebildeter Kollateralkreislauf verlängert natürlich die schmerzfreie Gehstrecke. Da also auch unsere Patienten während der dreimonatigen Beobachtungszeit die Bewegungstherapie in Form von mehr als bisher geübten Spazierengehens, Schwimmens, Radfahrens durchführten, kann der Gehtest nicht mehr als objektives Kontrollmaß genommen werden für den Erfolg speziell der Anginin-Behandlung.

Aus den bei sämtlichen Patienten kontinuierlich zunehmenden schmerzfreien Gehstrecken während der 3 Monate ist zu ersehen, daß ein Trainingsfaktor zweifellos in den erzielten Werten enthalten ist.

Zu dieser Schwierigkeit zu unterscheiden, ob infolge einer medikamentösen Behandlung, in unserem Falle die von Anginin, oder einer physikalischen, hier dem Gehtraining, eine Verbesserung der Blutströmung nach Belastung und damit einer verlängerten Gehzeit zuzuschreiben ist, kommen noch weitere hinzu. Nach Schoop (53) ist eine zunehmende Belastungsfähigkeit der Muskulatur noch kein sicheres Zeichen für eine bessere Blutversorgung. Einmal könne ein atypischer Gang, der die Wadenmuskulatur schont, oder das Erlernen, wie die Muskeln am besten belastet werden, eine größere Gehstrecke ermöglichen. Zum anderen hänge es von psychischen Faktoren ab, u. a. einem sportlichen Ehrgeiz, wann ein Kranker wegen Schmerzen stehen bleibt.

Bezüglich dieser Problematik des Gehtestes darf ich mich auf eine Dissertationsarbeit (56 b) beziehen, bei der der Gehtest im Doppelblindversuch durchgeführt wurde, und sich herausstellte, daß sowohl bei den Placebo-Patienten als auch bei denjenigen, die mit einem als gefäßaktiv geltenden Medikament behandelt wurden, durchwegs und annähernd gleich gute Gehverbesserungen erzielt werden konnten.

Es besteht also Anlaß zur Annahme, daß wir im Falle eines Doppelblindversuchs mit einem Placebo ähnliche Gehstreckenzunahmen erhalten hätten.

Auf den Gehtest, dem, wie wir gesehen haben, zahlreiche Fehlermöglichkeiten anhaften, kann sich infolgedessen die Beurteilung eines therapeutischen Erfolges nicht stützen, was auch unsere erzielten Gehtestergebnisse, verglichen mit den tatsächlich angiografisch verifizierten Ergebnissen bestätigt hat.

VI. Diskussion unserer klinischen und angiografischen Befunde und Vergleich mit Berichten früherer Untersucher:

Wenn man bei seinen Untersuchungen keinerlei Anhaltspunkte über Wirkungsmechanismus und Angriffspunkt eines Mittels gefunden hat, kehrt man zu den bisherigen Untersuchern und ihrer Berichterstattungen zurück, um von ihnen Auskunft zu erhalten, wie sie sich die Wirkung des Medikamentes erklären.

Auffällenderweise kann in keinem der Referate gefunden werden, daß Anginin nikotinsäureesterartige Wirkung hätte, obwohl es seiner chemischen Formel nach als Nikotinsäurederivat angesehen werden könnte. Im Gegenteil, auf dem 1. Internationalen Symposium erklärten Battilani und al. (4), daß Anginin ihren Erfahrungen zufolge keine gefäßerweiternde Wirkung habe und auch nicht eine vermehrte Bildung von Kollateralen beeinflusse. Auf derselben Tagung teilten Soldati und al. (67) ihre Ansichten mit, daß die Wirkung Pyridinolcarbamats nicht in dessen Einfluß auf die großen arteriosklerotisch verengten Arterien, sondern auf den kollateralen Kreislauf und die Mikrozirkulation zu suchen sei.

Wie sich dieser Einfluß bemerkbar machen sollte und aufgrund welcher Wirkungsweise dieser zustande kommt, wird allerdings nicht näher erläutert.

Unangetastet, eher von vielen japanischen und ausländischen Untersuchern wiederholt bestätigt (42, 4), scheint die Behauptung Shimamotos zu sein, daß es sich bei Anginin um ein Antibradykininmittel handle. Es soll tierexperimentiell bewiesen sein, daß Anginin der durch Bradykinin und deren aktiver Homologen induzierten Permeabilitätserhöhung und starken Venenkonstriktion der vasa vasorum entgegenwirkt, eine Stauung und Exsudation verhütet und eine regelrechte Zirkulation in den vasa vasorum wiederherstellt, was mitwirken soll im Heilungsprozeß bisher unheilbarer Atherome (62, 59, 75).

Um aber angeben zu können, bei welchen Fällen und in welchem Stadium der Arteriosklerose mit einer Anginin-Therapie eine Chance für eine Besserung oder Heilung besteht, ist es nötig, tatsächlich mehr über Anginins Wirkungsmechanismus zu wissen.

Solange keine Erklärung hierüber vorliegt, muß man sich auf gesammelte Erfahrungen stützen.

In einer Anginin-anpreisenden Broschüre, herausgegeben von der Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. (3) ist bereits ein Hinweis gegeben, der die therapeutischen Möglichkeiten einschränkt: Der 2. Teil des krankheitsbezeichnenden Wortes "Arteriosklerose", die "Sklerose" also, so heißt es wörtlich in dieser Schrift, sei mit keiner medikamentösen Maßnahme, auch nicht mit Anginin angehbar. Wohl aber sei das Atherom, da es teilweise reversibel ist, Ziel einer Anginin-Therapie.

Wenn Anginin nur Atherome und unter diesen auch nur diejenigen, die als reversibel gelten, anzugreifen vermag, dann ist eigentlich nur bei frischen Gefäßprozessen, in frühen Phasen der Wandveränderungen (43) mit einer Besserung zu rechnen. Diese Aussagen stützen sich auch auf Referate des 2. Symposiums (Tanabe: 69 und al., S. Sakaguchi: 52 und al., Seite 11 und 26).

Erstgenannter Autor berichtet außerdem, daß bei Verschlüssen im femoropoplitealen Segment, oder wie Mishima (43) formuliert, bei arteriosklerotischem Befall der Femoral- oder Iliacalarterien keine Chance bestünde, mit Anginin eine Besserung zu erzielen. Überhaupt sei der Sitz und das Ausmaß des Gefäßwandprozesses von Bedeutung für den Erfolg mit Anginin (Tanabe: 69). Sakaguchi (52) teilt mit, daß in Japan im Gegensatz zu Europa und Amerika die Gefäßverschlüsse mehr in peripheren Regionen lokalisiert sind, die schlechter chirurgisch angehbar seien und deshalb die Suche nach Medikamenten um so mehr anregen.

Und Mishima (43) ist der Ansicht, daß mit Anginin nur dann mit einem Erfolg gerechnet werden kann, wenn die Gefäßveränderung entweder um Unterarm oder distalen Beinabschnitt unterhalb des Knies lokalisiert ist.

Letztgenannter Autor bringt schließlich noch das zur Sprache, was auch uns beim Durchlesen der Literatur über die Ergebnisse mit Anginin aufgefallen ist, daß nämlich die Erfolgsbeurteilung weniger auf plethysmografische und angiografische Befunde beruhte, sondern vielmehr der Erfolg nach Besserung subjektiver Beschwerden und Geschwürheilungstendenz beurteilt wurde.

Mishima (43) setzt einschränkend hinzu, daß man beachten müsse, daß letztgenannte Symptome nicht allein durch Medikamente gebessert werden, sondern auch durch die Kondition des Patienten wesentlich beeinflußt werde.

Da nun die Problematik der Erfolgsbeurteilung angeklungen ist, muß noch die von Sakaguchi und al. (52) geäußerte Feststellung erwähnt werden, daß man auch eine spontane Heilung oder Besserung in Erwägung ziehen müsse. Grundsätzlich von der Möglichkeit einer spontanen Lyse bei embolischen Verschlüssen spricht Hess (33). So seien in 13 % der Fälle, besonders bei embolischen Occlusionen kleiner Arterien mit Spontanlyse zu rechnen.

Wie schwer eine Unterscheidung zu treffen ist zwischen einer spontanen und einer medikamentös bedingten Heilung, zeigt auch der 16. Fall unserer Versuchsreihe, bei dem man allerdings aufgrund des vorangegangenen Krankheitsverlaufs eher dazu neigt, den Erfolg einer spontanen, nicht Anginin-bedingten Besserung zuzuschreiben. Ähnlich mag es auch bei unserem 15. Fall vorgelegen haben. Das Dilemma entsteht nämlich einmal davon, daß man nur relativ frische Gefäßwandgeschehen, die vielen Berichterstattem zufolge bessere Heilungschancen hätten, einer Anginin-Therapie zuführt, daß aber auf der anderen Seite diese jungen Prozesse eher wieder spontan rückbildungsfähig sind. Auch im 14. Fall ist eine spontane Heilung in Erwägung zu ziehen.

Völlig unerwartet und allen Anginin-Berichten zuwider sind unsere dreimal gemachten Erfahrungen von Verschlechterungen (aus 16 Fällen = 18 3/4 %) während einer Anginin-Behandlung:

1. Im Fall 14, bei dem sich eine vorher durchgängig darstellbare linke art. femoralis superficialis nach vierwöchiger Anginin-gabe völlig verschlossen hatte;
2. im Fall 13 mußte nach 3-monatiger Anginin-Applikation im Angiogramm eine erhebliche Ausdehnung des vorher bestehenden Femoralisverschlusses festgestellt werden;
3. im 11. Fall schließlich ereignete sich während intensiv durchgeführter Anginin-Therapie eine zweimalige Gehirngefäßthrombose mit letalem Ausgang.

Diese eben beschriebenen negativen Vorfälle sind umso erstaunlicher, als doch Anginin die erste Entwicklungsstufe der Arteriosklerose, das Ödem in der Arterienwand und damit das weitere Fortschreiten der Arteriosklerose verhüten soll.

Vorhin wurde angeführt, daß Mishima (43) kritisiert, daß man im allgemeinen für die Wirksamkeitsbeurteilung nach Anginingabe kaum angiografische Befunde heranzog. Seine Aussage bestätigt das, was auch wir vermißt haben. Die wenigen abgebildeten angiografischen Bilder lassen keine Beurteilung zu. Ein einziges Bild haben wir in der Broschüre der Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. (3) gefunden, das von Dr. F. Lund beim Internationalen Symposium in Tokio 1969 (41) präsentiert wurde, und das eine eindeutig wiedereröffnete arteria femoralis profunda nach einem Jahr zurückliegendem Verschuß erkennen läßt.

Wie den vorangegangenen Ausführungen über Angiografie zu entnehmen ist, stellt aber diese diagnostische Maßnahme den eindeutigen und sichersten Nachweis eines therapeutischen Erfolges bei Gefäßkrankheiten dar. Es steht also bei den zahlreichen, vielversprechenden Berichten über positive Veränderungen nach Anginin-Einnahme der wichtigste Befund, der angiografische, aus, der jedoch für unsere Erfolgsbeurteilung als der ausschlaggebende angesehen wurde.

Wenn man nun nur diese einschränkenden und negativen Berichte und Urteile herausgreift, dann bleibt eigentlich vom Antiarteriosklerosemittel "Anginin" und seinen gepriesenen Erfolgen nicht mehr viel übrig. Weitere Experimente nach biochemischen, pharmakologischen Gesichtspunkten, Tierversuche und klinische Untersuchungen müssen folgen, um mehr darüber aussagen zu können, wie "Anginin" wirken könnte.

Es bedarf, wie gesagt, noch mannigfacher Versuche und Untersuchungen mit Anginin, um Eindeutigeres über die Wirkung und Indikation aussagen zu können.

Zusammenfassung

Über einen Zeitraum von 3, in einem Fall von 6 Monaten, sollten anhand von 16 ausgewählten Patienten im Alter von 39 bis 79 Jahren mit stenosierender bzw. obliterierender Angiopathie erste eigene klinische Erfahrungen bei der Applikation von Anginin gesammelt werden.

Die Beurteilung des Verhaltens der Thrombozyten mit Hilfe des PAT und PAI (Plättchenagglutinationstest und Plättchenadhäsionsindex), die Blutviskositätsbestimmung, die Oszillografie und der Gehstest zu Beginn, während und zum Schluß der Kontrollperiode sollten mit herangezogen werden zur Prüfung der Wirkung von Anginin. Als wesentlichstes Kriterium der Erfolgsbeurteilung diente natürlich die vor und nach Behandlung bei jedem Patienten durchgeführte Röntgenkontrastdarstellung der befallenen Gefäßabschnitte.

Beim Vergleich der je sechsmal erzielten Kontrollwerte des PAT und PAI während der Behandlungsdauer mußte festgestellt werden, daß Anginin keinen Einfluß auf Plättchenagglutinatbildung oder -adhäsion ausübt. Desgleichen gab das Verhalten der Blutviskosität mit den relativ konstant gebliebenen bzw. unregelmäßig minimalen Veränderung während des Beobachtungszeitraumes keinen Hinweis darauf, daß Anginin einen der erwähnten viskositätsbestimmenden Faktor zu beeinflussen imstande wäre.

Beim Gehstest, dessen Aussagekraft bereits in der Diskussion sehr in Frage gestellt wurde, ergab sich eine kontinuierliche Zunahme der schmerzfreien Gehzeit bei sämtlichen Patienten, und zwar unabhängig davon, ob das Gefäßgeschehen unverändert geblieben, sich verschlechtert oder gebessert hatte, erhöhte sich die Gehstrecke im Durchschnitt um 75 % (im einzelnen zwischen 35 - 130 %) gegenüber dem Ausgangswert.

Die oszillografischen Aufzeichnungen zeigten bei 7 Patienten im Verlauf der Behandlung keinerlei Änderungen, bei 4 Patienten verbesserten sich die Oszillogramme im Sinne ausgesprochener Kollateraloszillationen, bei den 2 Patienten, deren klinisches bzw. angiografisches Bild sich während und nach den 3 Monaten verschlechtert hatte, konnten dementsprechend Amplitudenabnahmen

der Oszillationen über den jeweiligen Gefäßabschnitten festgestellt werden. Ebenfalls wiesen sich die angiografisch gesicherten gebesserten Fälle bereits in den oszillografischen Befunden aus.

Schließlich folgt als entscheidendes Ergebnis eine Zusammenfassung der angiografischen Befunde, soweit sie bezüglich der großen Arterien-Stenosen und -Obliterationen am Ende der Behandlung eine Änderung erkennen ließen (die Fälle 1 mit 12 blieben unverändert):

Bei Pat. Wi wurde aus einer kurzstreckigen Stenose im mittleren Drittel der rechten arteria femoralis superficialis eine sich über das gesamte Gefäß erstreckende erhebliche Stenosierung als Ergebnis einer 3-monatigen Anginin-Therapie.

Bei Pat. Wü wurde nach 4-wöchiger Anginin-Behandlung die rechte arteria femoralis superficialis wieder durchgängig, während sich in der gleichen Zeit aus einem kurzstreckigen Verschluß der 11. art. fem. sup. ein vollständiger Verschluß ausbildete.

Bei Pat. RO zeigte die rechte arteria iliaca externa in ihrem Anfangsteil ein deutlich breiteres Lumen als vorher. Die erheblich stenosierende Füllungsaussparung an dieser Stelle hat sich zurückgebildet.

Bei Pat. Ba ergab sich eine Rekanalisierung des distalen Abschnittes der arteria poplitea inclusive der Popliteagabel über eine Strecke von 5 cm.

Bei Pat. Ka (11) konnte es nicht mehr zu einer abschließenden angiografischen Untersuchung kommen, weil er trotz und während intensiv durchgeführter Anginin-Behandlung an einer sich zweimal ereignenden Gehirnthrombose ad exitum kam.

Das letzte Wort über Anginin ist noch nicht gesprochen.

Aber so viel ist bis jetzt schon erkennbar, daß die großen Erwartungen, die in das neue japanische Antiarteriosklerosemittel gesetzt wurden, nicht erfüllt werden. Weiteren Untersuchungen bleibt es vorbehalten zu prüfen, welcher Indikationsbereich dem Medikament zukommt.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- (1) Aschoff, L.
Beitr. pathol. Anat. 52, 205 (1911)
Beiträge zur Thrombosefrage. Pathol-anat. Teil, Leipzig 1912
- (2) Bachmann, F.
Untersuchung der endotoxininduzierten Gerinnungsveränderung
Verhandlungsbericht vom 1. Internationalen Symposium Über
Atherogenese, Thrombogenese und Pyridinolcarbam-
at-Behandlung, Tokio, 19. - 22. Mai 1969
unter der Schirmherrschaft der Japan Medical Association
und Japan Atherosclerosis Research Foundation
- (3) Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.
Antiatherosclerotic ANGININ
Broschüre
- (4) Battilana, G., R. Augusti, A. Martinez, O. Grunfeld, R. Abu-
gattas
Doppelt-Blindversuch mit Pyridinolcarbam-
at bei der Angina
pectoris
Verhandlungsbericht vom 1. Internationalen Symposium, usw.
Tokio, 19. - 22. Mai 1969
- (5) Becker, H. M.
Diagnose und Therapie arterieller Durchblutungsstörungen
Forum des praktischen Arztes - Heft 5 - Mai 1970 - 9. Jhrg.
- (6) Becker, H. M.
Die Wahl der Operationsmethode bei chronischen arteriellen
Verschlusskrankheiten
Münch. med. Wschr. 110, 862 (1968)
- (7) Bollinger, A., E. Lüthy, E. Jenny
Vollblutviscosität bei verschiedenen Schergeschwindigkei-
ten und ihre Beeinflussung durch niedermolekulares Dextran
Klin. Wschr., 45. Jhrg., 18. Heft, 15. 9. 1967, S. 939-943
- (8) Born, G. V. R., M. J. Cross
The effects of inorganic ions on the aggregation of plate-
lets by adenosine diphosphate
J. Physiol. 168: 41 (1963)
- (9) Born, G. V. R., R. J. Haslam, M. Goldman, R. D. Lowe
Comparative effectiveness of adenosine analogues as inhibi-
tors of blood platelet aggregation and as vasodilators in
man.
Nature (Lond.) 205: 678 (1965)

- (10) Breddin, K.
Zur Messung der Thrombozytenadhäsivität
Thromb. Diath. Haem. 12, 269 (1964)
- (11) Breddin, K.
Über gesteigerte Thrombozytenagglutination bei Gefäßkrankheiten
Schweiz. Med. Wschr. 95: 655 (1965)
- (12) Breddin, K.
Die Thrombozytenfunktion bei hämorrhagischen Diathesen, Thrombosen und Gefäßkrankheiten
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York 1968
- (13) Breddin, K. und J. Bauke
Thrombozytenagglutination und Gefäßkrankheiten
Blut 11, 144 (1965)
- (14) Bronstein, J., J. C. Galeano und J. L. Soutric
Pyridinolcarbamate bei Patienten mit Atherosklerose
Verhandlungsbericht vom 1. Internationalen Symposium, usw.
Tokio, 19. - 22. Mai 1969
- (15) Büchner, F.
Die Allgemeine Pathologie des Blutkreislaufes
in Handbuch der Allg. Pathologie F. Büchner, E. Letterer, F. Roulet
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961 V/1 S. 791 Springer Verlag
- (16) Cronberg, S., B. Robertson, I. M. Nilsson, J. E. Niléhn
Suppressive Effect of Dextran on Platelet Adhesiveness
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 16:384 (1966)
- (17) Derlath, S.
Die direkte phasenoptische Thrombozyten- und Retikulozytenzählung
Ärztl. Forschung 11: 552 (1956)
- (18) Dintenfass, L.
Rheologic Approach to Thrombosis and Atherosclerosis
Presented at the Annual Meetings of the American College of Angiology and the International College of Angiology, Atlantic City, New Jersey, June 13 - 16, 1963, S. 333 - 343
- (19) Dintenfass, L.
Fluidity (Internal Viscosity) of the Erythrocyte and its Role in Physiology and Pathology of Circulation
Haematologia 2, 1968, S. 19 - 34

- (20) Dintenfass, L. and M. C. Rozenberg
Some Observation on the Viscosity of Blood in Various Diseases. Effect of Intravenous Heparin
Angiologica 4: 116 - 127 (1967)
- (21) Feissly, R., H. Lüdin
Microscopie par contrastes de phase. III. Application a thématologie
Rev. Hémat. 4: 481 (1949)
- (22) Fonio, A.
Zytologie und Physiologie der Thrombozyten
in L. Heilmeyer u. Mittelmair, Hdbch.d.ges. Hämatologie, 313, Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien
- (23) Henry, R. L.
Die Wirkung von Pyridinolcarbamat auf einzelne Blutgerinnungsfaktoren
Verhandlungsbericht vom 1. Internationalen Symposium, usw. Tokio, 19. - 22. Mai 1969
- (24) Hess, H.
Über die Wirkung vasodilatierender Maßnahmen auf den Bluteinstrom in die untere Extremität bei obliterierenden Gefäßerkrankungen. II
Zeitschr. v. klin. Medizin, Bd. 154, S. 165 - 183 (1956)
- (25) Hess, H.
Zur Diagnostik und Behandlung obliterierender Gefäßerkrankungen der unteren Extremität
Dtsch. med. Wschr. Nr. 33 (1956) S. 1308 - 1310/1323 - 24
- (26) Hess, H., J. Kinlin, H. Mittelmeier, L. Schlicht, B. Stampf
Die obliterierenden Gefäßerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der arteriellen Durchblutungsstörungen der Extremitäten
Urban & Schwarzenberg, München - Berlin 1959
- (27) Hess, H.
Klinik und interne Behandlung der peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen
Die Therapiewoche 11, 3. 149 (1960)
- (28) Hess, H.
Grundlagen der Therapie peripherer Durchblutungsstörungen
Bad Oeynhausener Gespräche VI am 29. u. 30. Okt. 1962 über "Probleme der Haut- und Muskeldurchblutung" S. 109 - 115
Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1964

- (29) Hess, H.
Zur Behandlung von arteriellen Durchblutungsstörungen der Extremitäten
Fortschritte der Medizin Nr. 15 v. 15. 8. 63, S. 597 - 600 (1963)
- (30) Hess, H.
Internistische Forderungen zur Angiografie der Extremitäten
Radiologia Austriaca, Österr. Röntgen-Gesellschaft
Verlag Urban & Schwarzenberg, Wien-Innsbruck
- (31) Hess, H.
Thrombolytische Therapie
Symposion Dtsch. Ges. f. Angiologie München 1966
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1967
- (32) Hess, H.
Die Antikoagulantien- und Fibrinolyse-Behandlung bei arteriellen Gefäßverschlüssen
Therapiewoche, 17, 41, 1617 - 1621 (1967)
- (33) Hess, H.
Behandlung der akuten Gliedmaßenarterienverschlüsse
Dtsch. Med. Wschr. Nr. 22, S. 1194 - 95 (1969)
- (34) Hess, H.
Behandlung der chronischen Extremitätenarterienverschlüsse
Dtsch. Med. Wschr. Nr. 24, S. 1295 - 96 (1969)
- (35) Kanaya, H. und Y. Horie
Der Einfluß von Pyridinolcarbamat auf den Verlauf von cerebral-vaskulären Erkrankungen in Japan
Verhandlungsbericht vom 1. Internationalen Symposium, usw.
Tokio, 19. - 22. Mai 1969
- (36) Kerr, J. W., R. Pirrie, J. MacAulay, B. Bronte-Stewart
Platelet-aggregation by phospholipids and free fatty acids
Lancet I: 1296 - 99 (1965)
- (37) Kopeć, M., Z. Węgrzynowicz, A. Z. Budzynski, Z. S. Latallo, B. Lipinski, E. Kowalski
Interaction of fibrinogen degradation products (FDP with platelets.
In: Platelets in hemostasis.
Exp. Biol. Med. 2nd informal round table conf. Castello Miemo 1967, Karger, Basel/New York
- (38) Kowalski, E., M. Kopeć, Z. Węgrzynowicz
Influence of fibrinogen degradation products (FDP) on platelet aggregation, adhesiveness and viscous metamorphosis
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttgart) 10: 406 (1964)

- (39) Krzywanek, H. J., A. Gebauer, K. Breddin
Einfluß der Fibrinolyse auf die Funktion und Aggregation
der Thrombozyten.
Verh. dt. Ges. inn. Med. 73: 412 (1967)
- (40) Loose, K.
Angiografie - Methoden, Indikation, Ergebnisse
Vorträge der Angiografietagung vom 18. - 20. 11. 65 in Baden-
Baden, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1966
- (41) Lund, F., L. Hellström und P. Frisch
Puls und Arteriografie während der Langzeitbehandlung mit
Pyridinolcarbamat
Verhandlungsbericht vom 1. Internationalen Symposium usw.
Tokio, 19. - 22. Mai 1969
- (42) Matsumoto, Keizo, Kohji Sato, Sanae Tanaka
Case Report: Treatment of Occlusive Diseases of the Arteries
in Limbs with Pyridinol-carbamate
Jap. Heart J., January, 1966, S. 86 - 93
- (43) Mishima Yoshio
Effect of Anginin on Chronic Arterial Occlusion
Referat (S. 63 - 66) beim Second Symposium on Effect of
Anginin (Pyridinolcarbamate) on peripheral Vascular Diseases
Tokyo - Febr. 25., 1967 General Editor: Koichi Ishikawa
- (44) Mittelmeier, H.
Pathologische Anatomie der Obliterierenden Gefäßkrankheiten
in: Hess H. u. al.: Die obliterierenden Gefäßerkrankungen
Urban & Schwarzenberg München - Berlin 1959
- (45) Miyao, S.
Der Einfluß von Pyridinolcarbamat auf die cerebrale Durch-
blutung bei Patienten mit cerebrovaskulären Erkrankungen
Verhandlungsbericht vom 1. Internationalen Symposium usw.
Tokio, 19. - 22. Mai 1969
- (46) Murphy, E. A. und J. F. Mustard
Coagulation tests and platelet economy in atherosclerotic
and control subjects
Circulation 25, 114 (1962)
- (47) Mustard, J. F.
Platelets, thrombosis and vascular disease
Canad. med. ass. J. 85: 621 (1961)
- (48) Owren, P. A., A. J. Hellem, A. E. Ødegaard
Linolenic acid and platelet adhesiveness
Lancet II: 649 (1965)

- (49) Perrin, A. und R. Loire
Klinische und experimentelle Erfahrungen mit Pyridinolcarbamat
Verhandlungsbericht vom 1. Internationalen Symposium usw.
Tokio, 19. - 22. Mai 1969
- (50) Ratschow, M.
Angiologie (1959)
Thieme-Verlag Stuttgart 1959
- (51) Reis, A. und H. Müller
Kugelfallviskosimeter zur schnellen, automatischen Bestimmung der Viskosität kleiner Flüssigkeitsmengen, insbesondere von Blut als Funktion von Zeit und Temperatur
Elektromedizin Band 10/1965 Nr. 2, S. 85 - 89
- (52) Sakaguchi, S., K. Ishitobi, H. Fukami and K. Yamada
Experience in Administration of Anginin for Peripheral Vascular Diseases
The Second Symposium on Effect of Anginin on Peripheral Vascular Diseases, Tokyo 25. Febr. 1967, S. 21 - 26
- (53) Schoop, W.
Angiologiefibel
Thieme-Verlag, Stuttgart, 1964
- (54) Schoop, W., M. Martin, E. Zeitler
Thrombolytische Therapie bei chron. okklusiver Arteriopathie, Verh. d. dt. Ges. f. Kreisl.-Forschg. 34. Tagung 1968
- (55) Schoop, W., M. Martin, E. Zeitler
Beseitigung alter Arterienverschlüsse durch i.v.-Streptokinase-Infusion
DMW 48/1968 S. 2321 - 24
- (56) Schoop, W., M. Martin, E. Zeitler
Beseitigung von Stenosen in Extremitätenart. durch i.v.-Streptokinasetherapie
DMW 35/1968 S. 1629 - 33
- (56 b) Schmitt, V.
Über die Wirkung von Raubasin bei der Behandlung von obliterierenden Gefäßerkrankungen
Diss München 1964, U 64/9189
- (57) Schmutzler, F.
Erfahrungen mit der thrombolytischen Behandlung bei akuten venösen Gefäßverschlüssen
Symposium Über die Fortschritte der thrombolytischen Therapie mit Streptokinase, Schloß Burg/Wupper 19. 11. 66

- (58) Shimamoto, T.
An Anti-Atherosclerotic Anginin Pyridinolcarbamate
Arteriosclerosis Research Foundation, Tokyo, Japan
- (59) Shimamoto, T. and Atsumi, T.
Pyridinolcarbamate; Bradykinin Antagonist, in Patients
suffering from Arteriosclerosis Obliterans and Thrombo-
angiitis Obliterans - A Preliminary Report on the Treat-
ment of Human Atherosclerosis
Japanese Heart J. Vo. 6, No. 5, S. 407 - 415, Sept. 1965
- (60) Shimamoto, T., Atsumi, T., Isokane N. Yamashita S., A. Kurai
The Treatment of Atherosclerosis Obliterans with Pyridinol-
carbamate
The Second Symposium on Effect of Anginin on Peripheral
Vascular Diseases, Tokyo 25. 2. 67, S. 67 - 75
- (61) Shimamoto, T.
An Anti-Atherosclerotic, Pyridinolcarbamate
A Microcirculatory Aspect of Atherogenesis and Thromboge-
nesis
Asian Med. J. Vol. 10, No. 6, June 1967 S. 425 - 440
- (62) Shimamoto, T., T. Atsumi, F. Numano, T. Fujita
Treatment of Atherosclerosis with Pyridinolcarbamate
Progress in Biochemical Pharmacology, Vol. 4,
S. Karger, Basel, New York, S. 597 - 610
- (63) Shimamoto, T.,
Experimental Study on Atherosclerosis
An Attempt at its Prevention and Treatment
Acta Path. Jap. 19 (1): 15 - 43, 1969
- (64) Shimamoto, T.
Untersuchungen über die Entstehung der Atherosklerose und
Thrombose und die Wirkung von Pyridinolcarbamate
Verhandlungsbericht vom 1. Internationalen Symposium usw.
Tokio, 19. - 22. Mai 1969
- (65) Smith, R. T.
A heparin-precipitable fraction of human plasma.
II. Occurrence and significance of the fraction in normal
individuals and in various disease states
J. clin. Invest. 36: 605 (1957)
- (66) Smith, R. T. and Van Korff, R. W.
A heparin-precipitable fraction of human plasma.
I. Isolation and characteristics of the fraction
J. clin. Invest. 36: 596 (1957)

- (67) Soldati, L. de, C. M. Castro, H. Grilli, J. Reussi
Die Wirkung von Pyridinolcarbamat auf die arterielle Zirkulation von Blutgerinnung bei Patienten mit Atherosklerose obl.
Verhandlungsbericht vom 1. Internationalen Symposium Tokio, 19. - 22. Mai 1969
- (68) Swank, R. L.
Blood viscosity in cerebrovascular disease
Effect of low fat diet and heparine
11. Jhr.versammlg. der Am. Akademie f. Neurologie, Los Ang., 16. 4. 59
- (69) Tanabe, T., M. Takagi, K. Kato, S. Watanabe
Evaluation of Pyridinol Carbamate Anginin for Arterial and Venous Diseases
The Second Symposium usw.
Tokyo, 25. Febr. 1967, S. 7 - 12
- (70) Tilsner, V.
Herzinfarkt und Thrombolytische Therapie
MMW v. 1967 S. 2605 - 09 (MÜ. Med. Wschr.)
- (71) Tsunekawa, K., K. Yamamoto and K. Mohri
Anginin in the treatment of peripheral disease
The Second Symposium usw.
Tokyo, 25. Febr. 1967, S. 39 - 41
- (72) Ueyama, T. and M. Higuchi
Experience of Long Term Administration of Anginin for Peripheral Circulatory Insufficiency of Extremities
The Second Symposium usw.
Tokyo, 25. Febr. 1967, S. 35 - 38
- (73) Urabe, M.
Pyridinolcarbamat-Behandlung bei Gefäßverschlüssen der Extremität
Verhandlungsbericht vom 1. Internationalen Symposium Tokio, 19. - 22. Mai 1969
- (74) Watson, W. C.
Lipaemia, Heparin and Blood Viscosity
Lancet 273, No. 6991, 366 - 68 (1957)
- (75) Yamada, H. Y. K. and H. Oshima
Experience of the Use of Anginin to the Vascular Disease of Extremities
The Second Symposium usw.
Tokyo, 25. Febr. 1967, S. 43 - 45

Am Schluß dieser Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. med. H. Hess für die Stellung des Themas, seine wertvollen Anregungen und Beratungen und für seine stets bereitwillige und großzügige Förderung meiner Arbeit.

Der Assistentin des Labors, Frau Wimmer, sei gedankt für manche technische Unterstützung.

Lebenslauf

Am 23. Juli 1941 wurde ich, Rosemarie Z o l l n e r als Tochter des Galvaniseurs Josef Zollner und seiner Ehefrau Rosa, geb. Reinhardt, in München geboren.

Von 1947 bis 1952 besuchte ich die Volksschule, bis 1955 die Oberrealschule, bis 1958 die Handelsschule mit dem Abschluß der Mittleren Reife. Nach 7-jähriger Berufstätigkeit bzw. 3 Jahre gleichzeitig neben der Tätigkeit als Bankangestellte, bereitete ich mich in einem 4-jährigen intensiven Lehrgang des Städt. Abendgymnasiums München auf die Reifeprüfung vor. Im Juli 1966 erwarb ich das Zeugnis der Reife.

Vom Wintersemester 1966 bis 1972 studierte ich Medizin an der Universität München. Im Frühjahr 1972 legte ich das medizinische Staatsexamen mit sehr gutem Erfolg ab.

